Nº D'ORDRE au C.N.R.S.
A.O. 10040

# THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

**LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR**

par

**Pierre DUBALLET**

---

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DIFORMYL QUINOLEINES

Soutenue le 1974

---

| | | | |
|---|---|---|---|
| MM. | P. PASTOUR | Recteur de l'Académie NANCY - METZ | Président |
| | P. DUHAMEL | Professeur de la Faculté des Sciences de ROUEN | Examinateurs |
| | G. QUEGUINER | Professeur de l'I.U.T. de ROUEN | |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544701_0023

Nº D'ORDRE au C.N.R.S.
A.O. 10040

# THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

**LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR**

par

**Pierre DUBALLET**

---

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DIFORMYL QUINOLEINES

Soutenue le 1974

---

| | | | |
|---|---|---|---|
| MM. | P. PASTOUR | Recteur de l'Académie NANCY - METZ | Président |
| | P. DUHAMEL | Professeur de la Faculté des Sciences de ROUEN | Examinateurs |
| | G. QUEGUINER | Professeur de l'I.U.T. de ROUEN | |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur PASTOUR, Recteur de l'Académie de Nancy-Metz, pour la bienveillante sollicitude dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie Monsieur DUHAMEL d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

J'assure Monsieur QUEGUINER de ma vive gratitude pour l'amabilité et la compétence avec lesquelles il m'a conseillé et encouragé au cours de ce travail.

Je remercie Monsieur DARRIGO de m'avoir accueilli dans les laboratoires de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen.

Enfin, que tous mes camarades de laboratoire, que toutes les personnes qui m'ont aidé trouvent ici l'expression de mes remerciements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ..... 1

A - REDUCTION D'ESTERS SITUES EN -6 ET -7 SUR LA QUINOLEINE

I - Préparation d'esters situés sur la cycle benzénique de la quinoléine ..... 2

1) Préparation des diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 et diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 ..... 3

2) Nouvelle synthèse de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 ..... 5

3) Dérivés de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 ..... 6

II - Réduction de ces esters par les hydrures métalliques ..... 7

1) Réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium ..... 9

2) Réduction par l'hydrure de lithium aluminium .... ..... 11

3) Réduction par l'hydrure de sodium aluminium ..... 12

4) Analyse du mélange réactionnel .... 14

5) Conclusion ..... 15

III - Oxydation des alcools obtenus ..... 16

1) Préparation des diformyl-4,6 et -4,7 quinoléines ..... 16

2) Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine ..... 19

B - OXYDATION DE LA DIMETHYL-6,7 QUINOLEINE PAR L'ANHYDRIDE SELENIEUX

I - Produits de réactions ..... 25

II - Identification de la formylméthylquinoléine isolée ..... 28

III - Etudes des spectres de R.M.N. des produits d'oxydation ..... 32

1) Diformyl-6,7 quinoléine ..... 32

2) Formyl-6 méthyl-7 et formyl-7 méthyl-6 quinoléines ..... 33

IV - Interprétation des résultats ..... 38

C - SYNTHESES DE NOUVEAUX HETEROCYCLES

I - Dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-g] quinoléine ..... 41

II - Pyrido [2,3-f] phtalazine .. ..... 43

1) Synthèse de la pyrido [2,3-f] phtalazine ..... .... ..... ..... 44

2) Dérivés de la pyrido [2,3-f] phtalazine .. ..... 44

3) Hydrolyse de la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 47

4) Acétylation de la dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... ..... 48

CONCLUSION ..... 51

# PARTIE EXPERIMENTALE

## I - SYNTHESE DES DIFORMYL-4,6 ET -4,7 QUINOLEINES


A) Diformyl-4,7 quinoléine ..... 1

1 - Acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-7 ..... 1

2 - Méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 ..... 2

3 - Formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 ..... 3

4 - Diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 ..... 4

5 - Diéthoxyméthyl-4 hydroxyméthyl-7 quinoléine ..... 5

6 - Formyl-7 diéthoxyméthyl-4 quinoléine ..... 7

7 - Diformyl-4,7 quinoléine ..... 8

B) Diformyl-4,6 quinoléine ..... 10

1 - Formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 ..... 10

2 - Diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 ..... 11

3 - Diéthoxyméthyl-4 hydroxy-méthyl-6 quinoléine ..... 11

4 - Formyl-6 diéthoxyméthyl-4 quinoléine ..... 12

5 - Diformyl-4,6 quinoléine ..... 12

6 - Bis-diéthoxyméthyl-4,6 quinoléine. 13

II - ACIDE QUINOLEINE DICARBOXYLIQUE-6,7 ET DERIVES

1 - Acide quinoléine dicarboxylique-6,7 14

2 - Anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 ..... 14

3 - Dioxo-1,3 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-g] quinoléine ..... 15

4 - Dioxo-1,3 dihydro-1,3 méthyl-2 pyrrolo [3,4-g] quinoléine ..... 16

5 - Quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 ..... 16

6 - Quinoléine dicarboxylate d'éthyle-6,7 ..... 17

7 - Alcoolyse de l'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 ..... 18

III - DIHYDROXYMETHYL-6,7 QUINOLEINE ET DERIVES DES FURO [3,4-g] ET PYRROLO [3,4-g] QUINOLEINE

A) Réduction de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 ..... 19

1 - Par l'hydrure de diisobutyl-aluminium ..... 19

2 - Par l'hydrure de sodium aluminium . 19

3 - Par l'hydrure de lithium aluminium. 20

B) Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine : obtention des oxo dihydro furo [3,4-g] quinoléines ..... 22

1 - Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine par $Ag_2CO_3$ ..... 22

2 - Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine par $MnO_2$ ..... 23

C) Obtention de la dihydro-1,3 méthyl-2 pyrrolo [3,4-g] quinoléine ..... 23

1 - Bis-chlorométhyl-6,7 quinoléine ... 23

2 - Dihydro-1,3 méthyl-2 pyrrolo [3,4-g] quinoléine ..... 24

IV - OXYDATION DE LA DIMETHYL-6,7 QUINOLEINE PAR L'ANHYDRIDE SELENIEUX

A) Oxydation de la diméthyl -6,7 quinoléine ..... 25

1 - Diformyl-6,7 quinoléine ..... 25

2 - Méthyl-6 formyl-7 et méthyl-7 formyl-6 quinoléines ..... 26

B) Acetalisation du mélange réactionnel ..... 27

1 - Formation d'acétals éthyliques .. 27

2 - Formation d'acétals glycoliques . 28

C) Identification des méthylformylquinoléines ... 30

1 - Acide méthyl-6 quinoléine carboxylique-7 ..... 30

2 - Méthyl-6 quinoléine carboxylate de méthyle-7 ..... 31

3 - Décarboxylation de l'acide méthyl-6 quinoléine carboxylique-7 ..... 32

## V - PYRIDO [2,3-f] PHTALAZINE ET DERIVES

1 - Pyrido [2,3-f] phtalazine..... 33

2 - Dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 34

3 - Dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 35

4 - Diméthoxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 36

5 - Diphénoxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 37

6 - Diméthyl-2,3 dioxo-1,4 tétrahydro -1,2,3,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 38

7 - Hydrolyse de la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 39

8 - Acétylation de la dihydro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine ..... 40

BIBLIOGRAPHIE

A - REDUCTION D'ESTERS SITUES EN -6 ET -7 SUR LA QUINOLEINE.

A ce jour deux diformylquinoléines seulement sont connues sur 21 :

* la diformyl-2,4 quinoléine a été préparée par MUVAFFAK, SEYHAN en faibles quantités en oxydant la diméthyl-2,4 quinoléine par l'anhydride sélénieux (1).

* récemment nous avons également préparé avec de bons rendements la diformyl-2,4 quinoléine en réduisant la quinoléine dicarboxylate de méthyle-2,4 par l'hydrure de diisobutylaluminium à basse température (2).

* la diformyl-2,3 quinoléine a été obtenue par G. JOLY, G. QUEGUINER et P. PASTOUR par réduction de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-2,3 à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium à - 70°C (3).

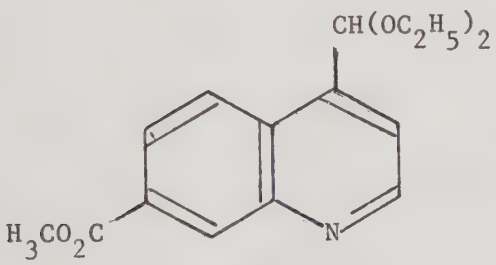
Nous avons entrepris l'étude de la réduction d'esters de la quinoléine en vue de préparer les diformyl-4,6 -4,7 et -6,7 quinoléines et ce procédé nous a permis d'isoler les deux premiers de ces dialdéhydes, mais la diformyl-6,7 quinoléine n'a pu être obtenue par cette voie. Nous l'avons synthétisée en oxydant la diméthyl-6,7 quinoléine par l'anhydride sélénieux.

A partir de la diformyl-6,7 quinoléine nous avons pu préparer un nouvel hétérocycle fondamental. Des dérivés d'hétérocycliques pyridaziniques et pyrroliques à noyaux condensés ont également été isolés.

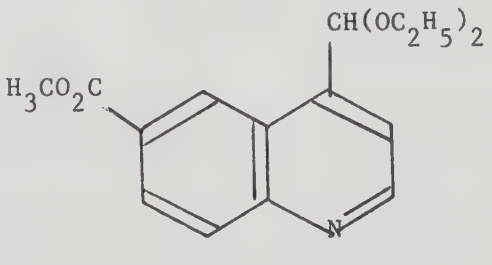
## I - PREPARATION D'ESTERS SITUES SUR LE CYCLE BENZENIQUE DE LA QUINOLEINE

Par réaction de SKRAUP nous n'avons pu accéder à la méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-5, point de départ pour l'obtention d'un dialdéhyde en péri, la diformyl-4,5 quinoléine.

Ces essais nous ont conduit à préparer deux acétals esters, les diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle -6 11 et diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 8,



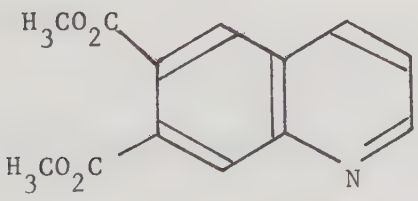

8




11

points de départ pour la synthèse des diformyl-4,6 et -4,7 quinoléines.

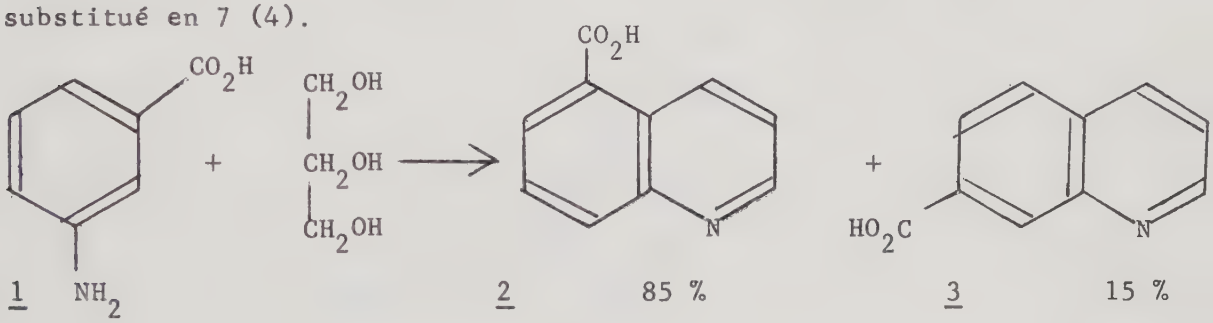
Nous avons également préparé la quinoléine di-carboxylate de méthyle-6,7 15.



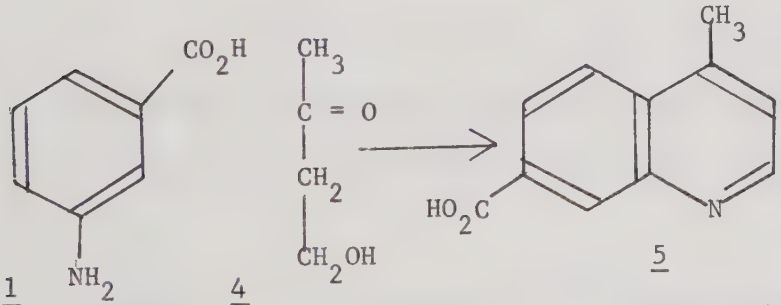

15

1 - Préparation des diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 et diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7

Nous avons préparé l'acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-7 5 par action de l'hydroxy-4 butanone-2 4 sur l'acide m. aminobenzoïque 1. Notons que l'on n'obtient pas l'isomère substitué en 5, l'acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-5, alors que la réaction de cyclisation de l'acide m. aminobenzoïque 1 avec le glycérol donne les deux acides quinoléine carboxylique-5 2 et -7 3, l'isomère substitué en 5 étant cinq fois plus abondant que celui substitué en 7 (4).



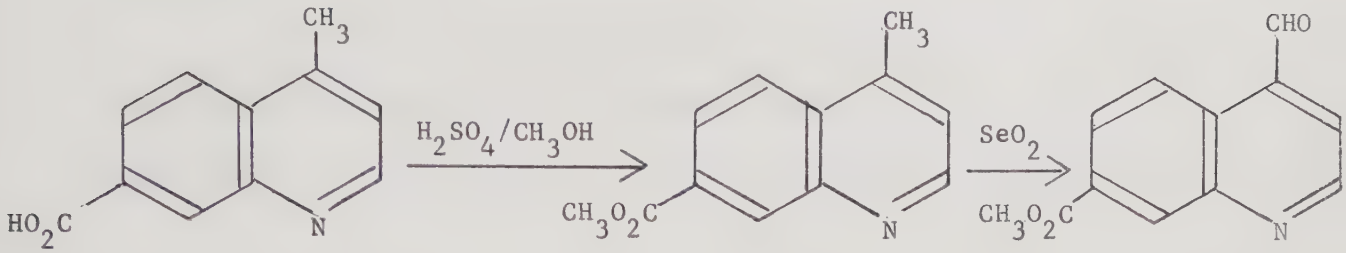

1 2 85 % 3 15 %




1 4 5

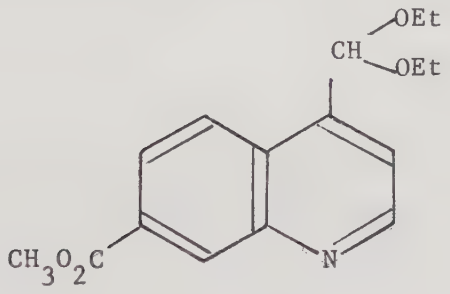
Après estérification de l'acide 5 par l'alcool méthylique et oxydation par l'anhydride sélénieux dans les mêmes con-

ditions que celles utilisées pour la lépidine (5) nous avons pu obtenir la formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 7.



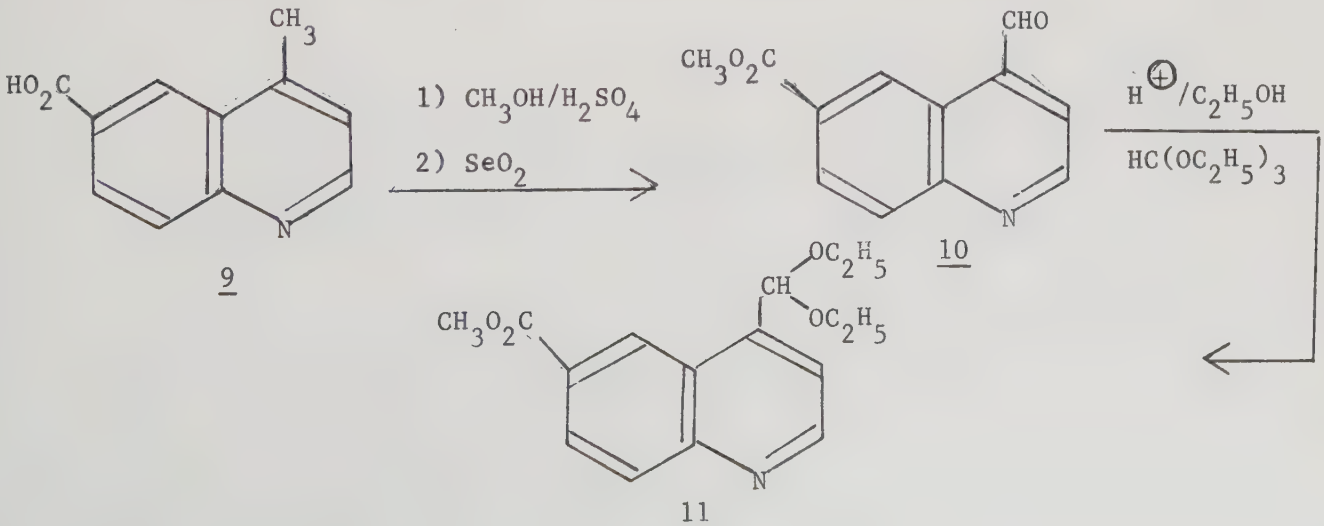

5 6 7

La fonction aldéhyde a été acétalisée pour la protéger lors de la réduction ultérieure de la fonction ester.




8

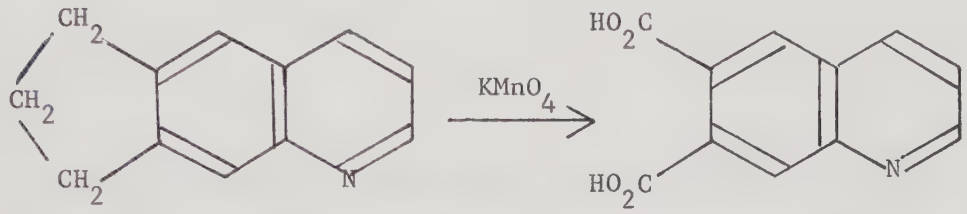
De la même façon nous avons préparé la formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 10 et son acétal éthylique 11 à partir de l'acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-6 9 (6)(7).




9 10 11

2 - Nouvelle synthèse de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7

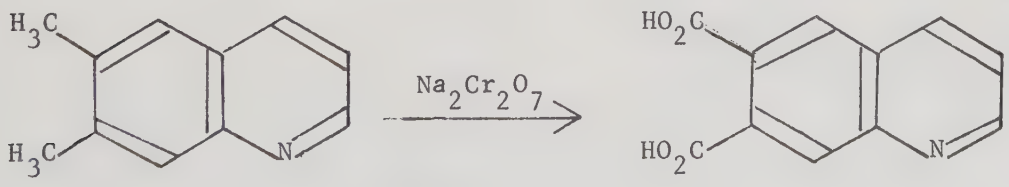
L'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 13 avait déjà été synthétisé en très petites quantités par oxydation de la triméthylène-6,7 quinoléine 12 par le permanganate de potassium (8).




12 13

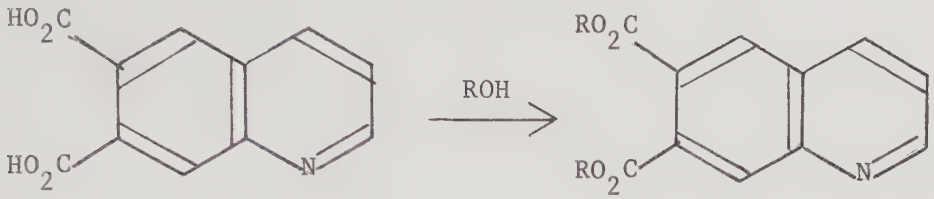
Nous avons repris la méthode utilisée pour oxyder les diméthylnaphtalènes en diacides à 250°C sous pression, l'agent oxydant étant le bichromate de sodium en milieu neutre (9).

L'oxydation de la diméthyl-6,7 quinoléine 14 dans les mêmes conditions donne l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 13 avec de bons rendements.




14 13

Nous avons préparé les diesters méthyliques et éthyliques de ce diacide.

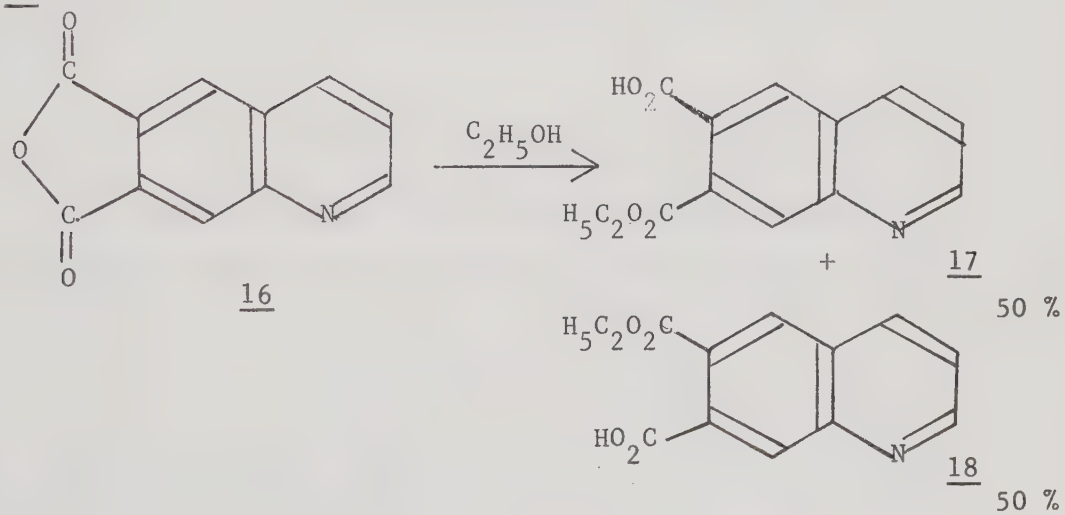


13 15

R = $CH_3$ ; $C_2H_5$

3 - Dérivés de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7

L'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 16 a été préparé par action de l'anhydride acétique sur le diacide 13.



16

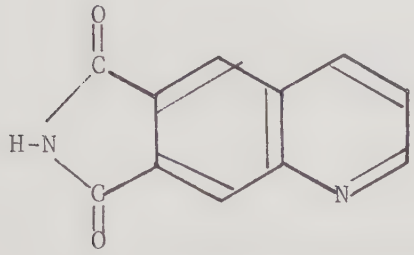
50 %

50 %

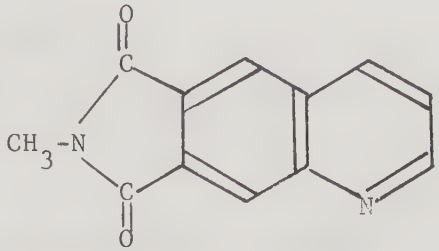
L'éthanolyse de l'anhydride 27 conduit à un mélange des acide quinoléine carboxylate d'éthyle-6 carboxylique-7 18 et acide quinoléine carboxylate d'éthyle-7 carboxylique-6 17 en

quantités équivalentes ; le spectre de R.M.N. permet le dosage par étude des signaux des protons $H_5$ et $H_8$ des produits 17 et 18.

Nous avons préparé deux autres dérivés 19 et 20 du diacide par action de l'ammoniaque et de la méthylamine sur l'anhydride 16.



19



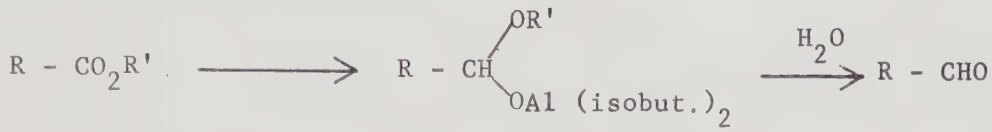
20

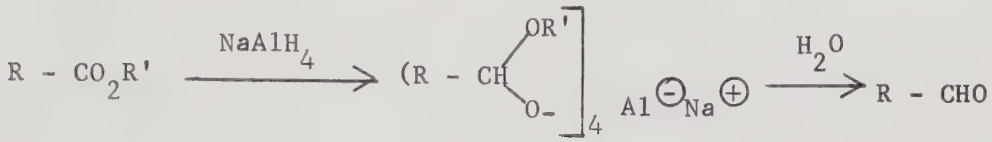
## II - REDUCTION PAR LES HYDRURES METALLIQUES DES ESTERS PREPARES PRECEDEMMENT

La réduction des esters tant aliphatiques qu'aromatiques à température ordinaire conduit en général aux alcools correspondants, sans que l'on puisse mettre en évidence l'aldéhyde intermédiaire.

L.I. ZAKHARKIN et I.M. KHORLINA ont étudié la réduction à basse température (-50 à -70°C) d'esters aromatiques en série benzénique (10 à 15).

Ces auteurs ont isolé des aldéhydes avec de bons rendements, en utilisant l'hydrure de diisobutylaluminium, l'hydrure de lithium aluminium, l'hydrure de sodium aluminium et l'hydrure de potassium aluminium.





* ces hydrures étant de moins en moins actifs, les températures de réduction sont de plus en plus élevées lorsqu'on passe de $LiAlH_4$ à $NaAlH_4$ puis à $KAlH_4$.

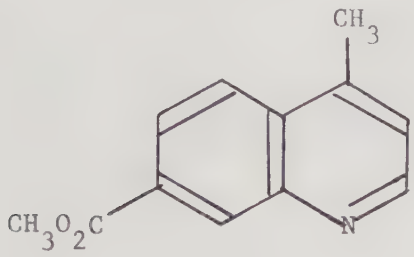
* par augmentation de la température pour chaque hydrure, ZAKHARKIN et KHORLINA observent la formation simultanée d'aldéhyde et d'alcool ; la quantité d'alcool formée est de plus en plus importante au fur et à mesure de l'élévation de température.

* d'autre part, ils constatent une augmentation de rendement lorsqu'ils utilisent $NaAlH_4$ plutôt que $LiAlH_4$.

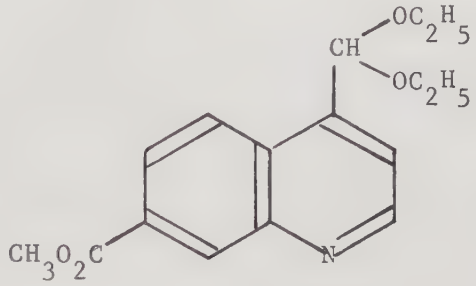
* par exemple, ces auteurs synthétisent l'o.phtalaldéhyde avec un rendement de 50 % par réduction de l'o.phtalate de méthyle, soit avec l'hydrure de sodium aluminium dans le THF, soit avec

l'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène, le temps de réaction étant de sept heures à - 70°C.

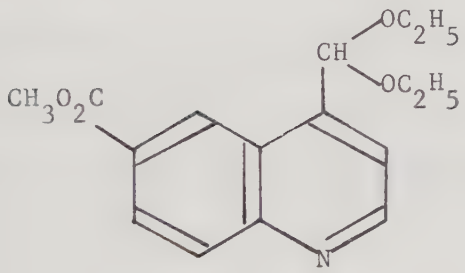
Nous avons entrepris l'étude de la réduction des esters 6, 8, 11 et 16 dont les fonctions esters sont situées en 6 et 7 sur le cycle de la quinoléine.



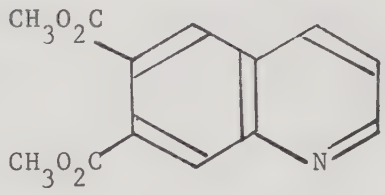

6




8



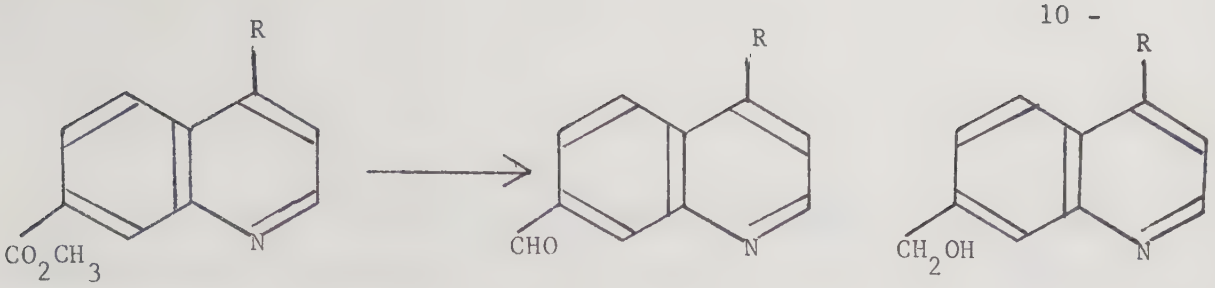

11




16

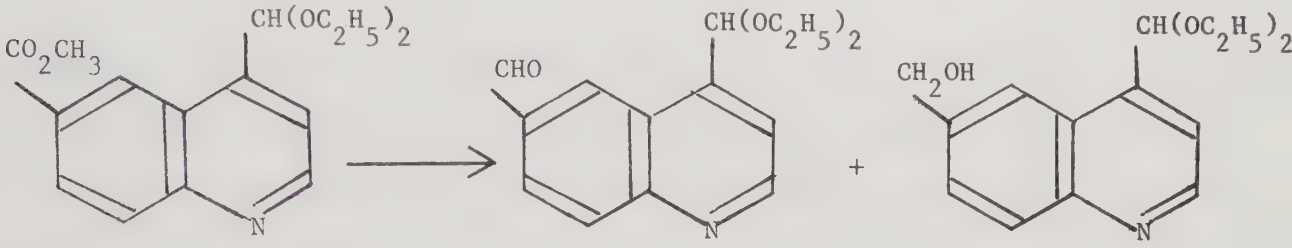
1 - Réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium

La réduction des esters 6, 8 et 11 par HAl $(iC_4H_9)_2$ à - 65°C dans le toluène conduit à des mélanges d'aldéhyde et d'alcool, ces derniers produits étant largement prépondérants (cinq fois plus environ).



6 — 21 R = $CH_3$ — 22

8 — 23 R = $CH(OC_2H_5)_2$ — 24

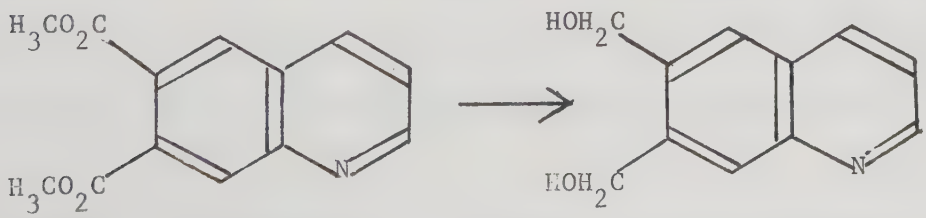


11 — 25 — 26

Nous n'avons pu mettre en évidence de stade intermédiaire où le mélange réactionnel ne comporterait que de l'aldéhyde ; l'hydrolyse de la solution avant la disparition du diester montre toujours la présence simultanée d'ester, d'aldéhyde et d'alcool.

Remarque : si on poursuit la réduction, on n'obtient plus que de l'alcool.

La réduction du diester 16 par l'hydrure de diisobutylaluminium à -65°C dans le toluène ne permet d'isoler que la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine 27.

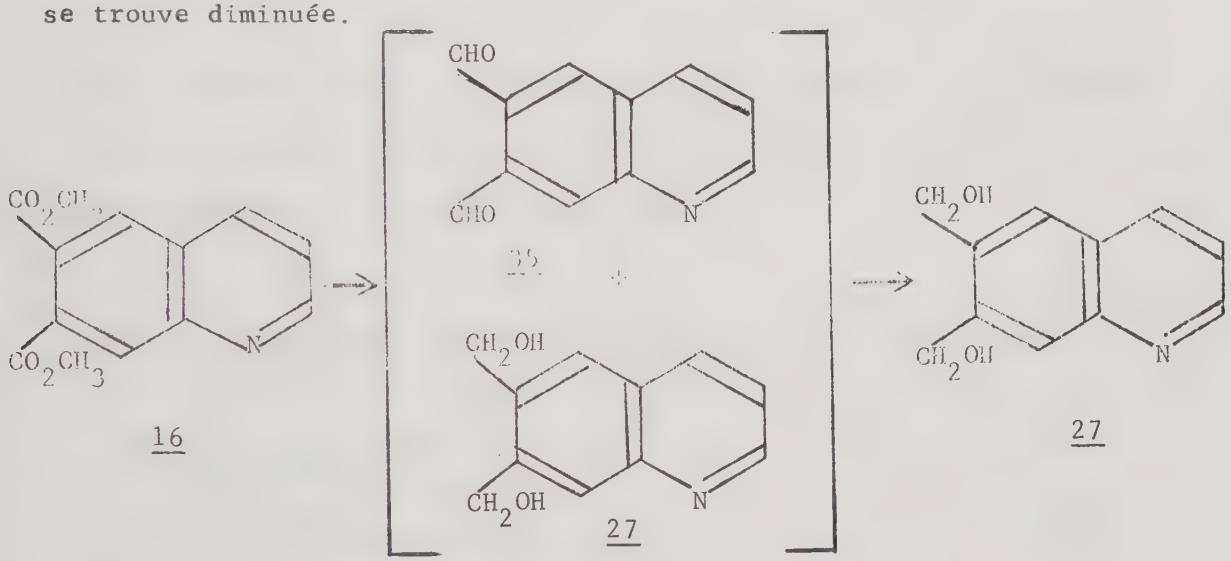


16 — 27

Dans ce cas l'étude des spectres de R.M.N. des mélanges obtenus par hydrolyse avant disparition totale du diester, révèle la présence simultanée de diester, de dialdéhyde et de dialcool. Ceci concorde avec les expériences précédentes.

Remarques : en élevant la température jusqu'à - 45°C, on n'obtient que du dialcool, la vitesse de réaction étant plus grande,

la dilution préalable de l'hydrure dans le toluène ne modifie pas sensiblement le résultat de la réaction, seule la vitesse se trouve diminuée.




2 - Réduction par $LiAlH_4$-

La réduction du diester 16 par l'hydrure de lithium aluminium dans le THF à -65°C conduit également à la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine 27. Nous avons mis en évidence la formation de diformyl-6,7 quinoléine 35 en mélange avec le diester et le dialcool.

Si on augmente la température, la vitesse de réaction augmente au détriment du rendement.

### 3 - Réduction par $NaAlH_4$

Selon ZAKHARKIN et KHORLINA, cet hydrure donne les meilleurs rendements en aldéhyde. La réduction du diester 16 par l'hydrure de sodium aluminium a été effectuée dans le THF. Pour tenter de retrouver les conditions opératoires utilisées avec le phtalate de méthyle, nous avons fait varier température, quantité d'hydrure, temps de réaction, l'équipe russe ne donnant que peu de détails sur ces conditions.

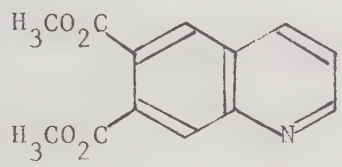
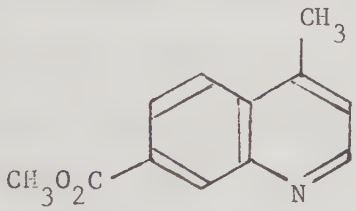
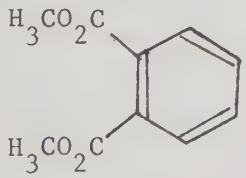
Nous avons entrepris la même étude dans les mêmes conditions avec la méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle -7 6 et l'orthophtalate de méthyle 28 et comparé les résultats obtenus résumés dans les tableaux ci-après.

TABLEAU I - Réduction effectuée sur 2 g de diester 16

| Température / $NaAlH_4$ | - 65°C | - 55°C | - 45°C |
|---|---|---|---|
| 600 mg | diester 22h | diester 8h | diester + alcool 8h |
| 1 g | diester 22h | - | - |
| 1,5 g | diester 22h | - | dialcool 8h |

Les produits obtenus et les temps de réaction sont indiqués dans chaque case.

TABLEAU II - Réduction effectuée sur 2 g d'ester avec la même quantité d'hydrure commercial (500 mg) pendant sept heures.

| | - 65°C | - 55°C | - 45°C |
|---|---|---|---|
|  16 | diester | diester | diester + dialcool |
|  6 | ester | ester | ester + alcool |
|  28 | diester | diester | diester + dialcool |

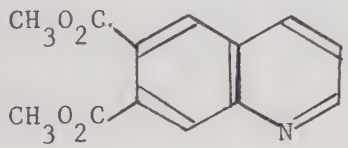
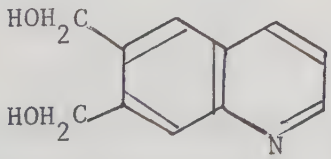
Nous constatons que l'hydrure de sodium aluminium utilisé dans les mêmes conditions que l'hydrure aluminium

est moins actif. La réaction de réduction, extrêmement lente à - 65°C ne commence à avoir une vitesse notable que vers - 45°C, contrairement à $AlLiH_4$ qui réduit les esters en alcool dès - 65°C.

Remarque : l'utilisation d'un mélange de THF et de pyridine comme solvant ne modifie pas la réactivité de l'hydrure de sodium aluminium.

4 - Analyse du mélange réactionnel

Après hydrolyse et extraction par le THF, le produit brut est analysé par spectroscopie R.M.N. La comparaison de l'intensité des signaux des protons des groupes $OCH_3$, $CH_2OH$ et CHO permet de déterminer la composition du produit brut obtenu.

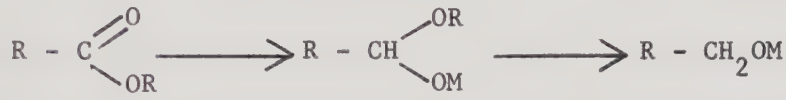
| $\delta$ ppm/DMSO | $H_2$ | $H_3$ | $H_4$ | $H_5$ | $H_8$ | $CH_3$ | $CH_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  16 | 6,59 | 5,21 | 6,08 | 5,82 | 5,98 | 1,38 | - |
|  27 | 6,35 | 4,95 | 5,83 | 5,44 | 5,55 | - | 2,24 |

## 5 - Conclusion

Les essais de préparation de la diformyl-6,7 quinoléine par réduction de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 à l'aide d'hydrures métalliques n'ont pas abouti.

Dans certaines conditions nous avons mis en évidence la présence simultanée d'ester, d'aldéhyde et d'alcool.

Si l'on considère le mécanisme généralement admis :



(X)

il semble que dans les conditions expérimentales citées dans le mode opératoire, le complexe (X) soit très réactif vis-à-vis de l'hydrure.

La différence entre nos réslutats et ceux de ZAKHARKIN et KHORLINA pour la réduction du diester phtalique avec $NaAlH_4$ peut s'expliquer par la différence d'état physique de l'hydrure ces auteurs utilisant $NaAlH_4$ fraîchement préparé mis en solution dans le THF, tandis que nous avons utilisé de l'hydrure commercial.

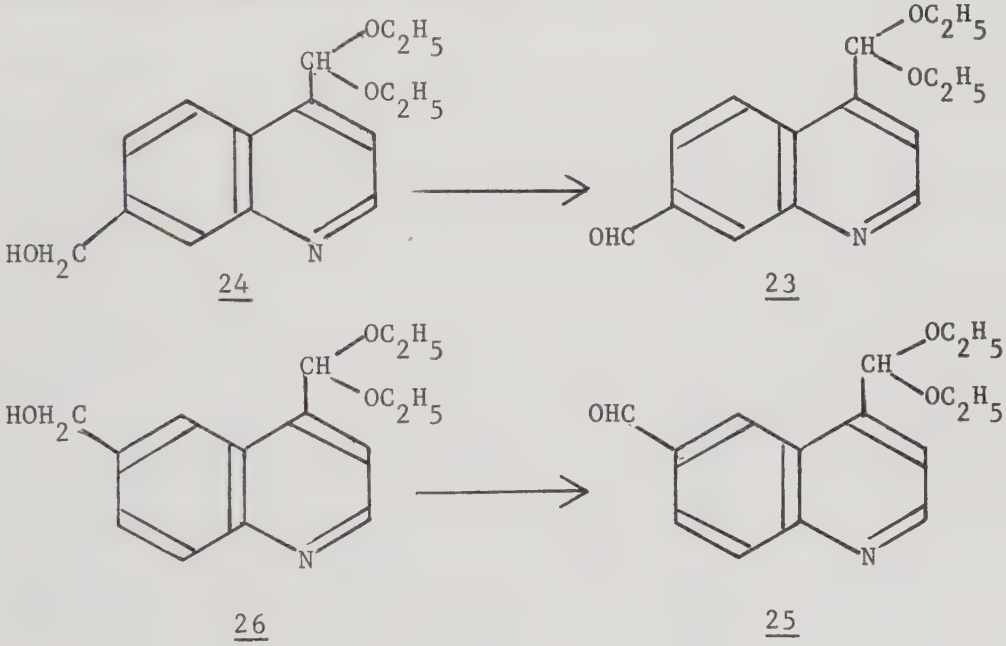
Notons qu'avec $LiAlH_4$ utilisé dans les mêmes conditions que $NaAlH_4$, la réduction des esters situés en 6 ou 7 sur la quinoléine même à - 65°C ne s'arrête pas au stade aldéhyde contrairement à celle des esters benzéniques.

## III - OXYDATION DES ALCOOLS OBTENUS PRECEDEMMENT

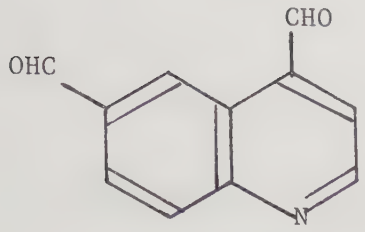
L'oxydation des alcools obtenus précédemment par des oxydants sélectifs comme le carbonate d'argent ou le dioxyde de manganèse permet d'accéder aux aldéhydes ou à leurs dérivés.

### 1 - Préparation des diformyl-4,6 et -4,7 quinoléines

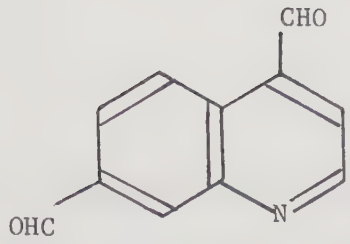
Les hydroxyméthyl-6 ou -7 diéthoxyméthyl-4 quinoléines 24 et 26 donnent les formyl-6 ou -7 diéthoxyméthyl-4 quinoléines 23 et 25 par oxydation avec le carbonate d'argent préparé selon M. FETIZON et M. GOLFIER (16).




L'hydrolyse des acétals correspondants fournit les diformyl-4,6 et -4,7 quinoléines 29 et 30.

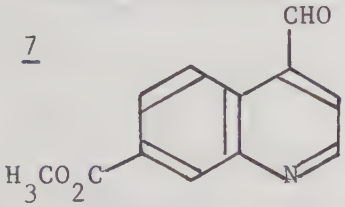
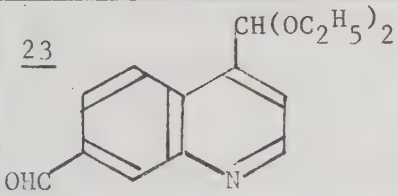
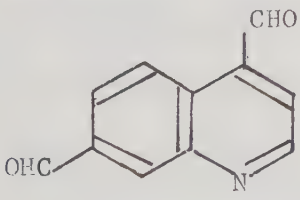


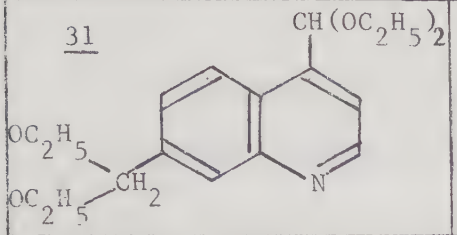
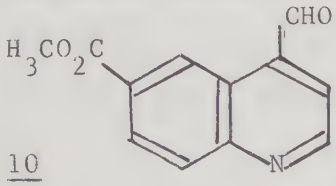
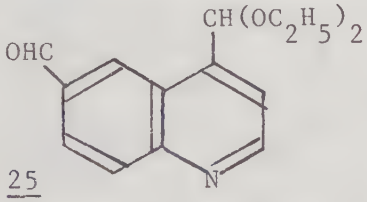
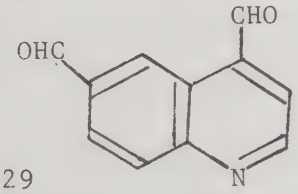
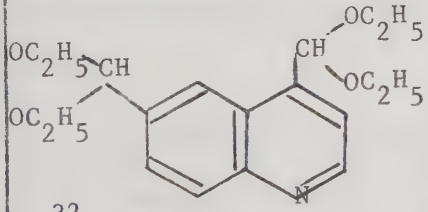

29




30

La comparaison des spectres de R.M.N. des formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 ou -7, des formyl-6 ou -7 diéthoxyméthyl-4 quinoléines, des diformyl-4,6 ou -4,7 quinoléines et bisdiéthoxyméthyl-4,6 ou -4,7 quinoléines permet d'attribuer les signaux des protons aldéhydiques et acétaliques des dialdéhydes et de leurs acétals.

| $\delta$ ppm $CDCl_3$/TMS | Hald. benz. | Hald. pyr. | Hacétal.benz. | Hacétal.pyr. |
|---|---|---|---|---|
| 7   | - | 10,53 | - | - |
| 23   | 10,23 | - | - | 6,04 |
| 30   | 10,27 | 10,53 | - | - |

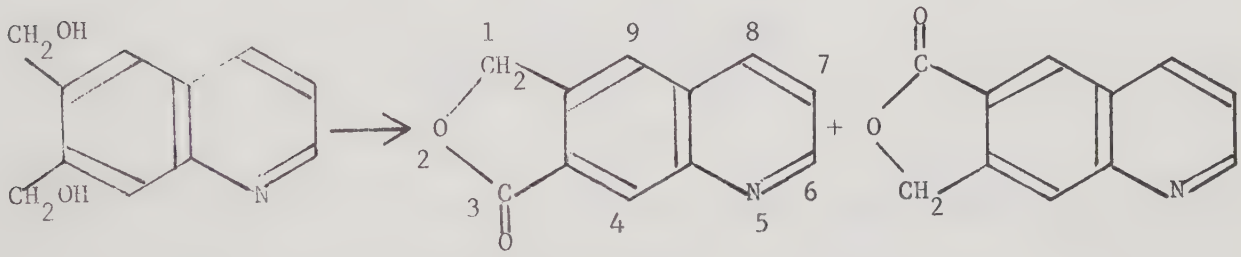
| $\delta$ ppmCDCl$_3$/TMS | Hald. benz. | Hald. pyr. | Hacétal.benz. | Hacétal.pyr. |
|---|---|---|---|---|
|  31 | - | - | 5,73 | 6,08 |
|  10 | - | 10,50 | - | - |
|  25 | 10,20 | - | - | 6,08 |
|  29 | 10,25 | 10,51 | - | - |
|  32 | - | - | 5,67 | 6,06 |

On observe que les signaux sont caractéristiques de la position des fonctions aldéhydiques ou acétaliques sur le cycle.

Les signaux des protons aldéhydiques ou acétaliques portés par le cycle pyridinique sont toujours plus déblindés d'environ 0,3-0,4 ppm que leurs homologues portés par le cycle benzénique. Ceci peut s'expliquer par l'effet attracteur de l'azote.

## 2 - Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine

L'oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine 27 par le carbonate d'argent dispersé sur célite (16) ou le dioxyde de manganèse préparé selon ATTENBURROW et coll. (17) donne un mélange des deux lactones de la diformyl-6,7 quinoléine, l'oxo-1 dihydro-1,3 furo [3,4-g] quinoléine 34 et l'oxo-3 dihydro-1,3 furo [3,4-g] quinoléine 33 en proportions équivalentes.




27 33 34

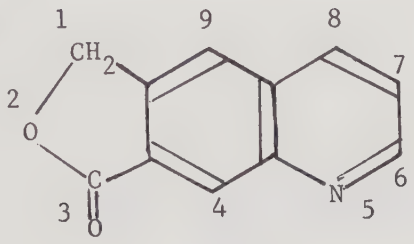
La formation des deux lactones peut sans doute s'expliquer par une réaction d'oxydoréduction de la diformyl-6,7 quinoléine dans les conditions utilisées.

Un des isomères est séparé par recristallisations. Sa structure est élucidée par étude des spectres de R.M.N. de ces lactones.

Nous observons dans le spectre de R.M.N. du mélange des lactones deux signaux à 8,74 et 7,93 ppm correspondant aux protons $H_4$ et $H_9$ de l'isomère isolé et deux signaux à 8,45 et 8,25 ppm dûs au protons $H_4$ et $H_9$ de l'autre isomère.

Parmi les quatre protons benzéniques considérés, celui qui est le plus déblindé est un proton $H_4$ subissant à la fois l'effet de déblindage dû à l'azote pyridinique et celui dû à la présence d'un groupe carbonyle en $\alpha$ , c'est-à-dire le proton $H_4$ de l'isomère 33.

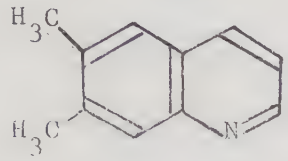
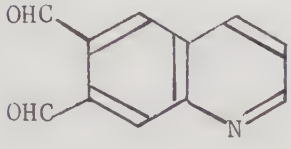
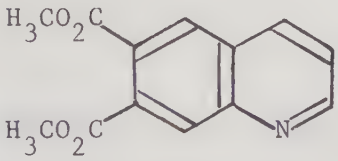
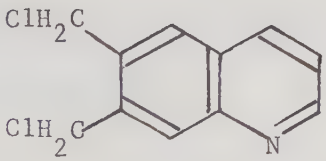
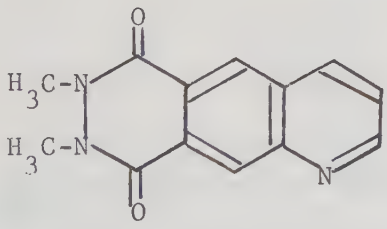
On peut donc attribuer la structure suivante à la lactone isolée :

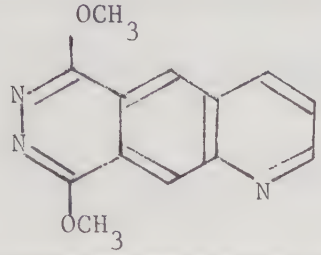
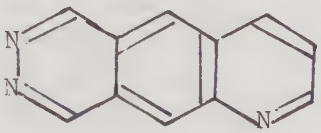



33

Pour attribuer les signaux des protons $H_4$ et $H_9$ de l'autre isomère, nous devons étudier le déblindage dû à l'azote pyridinique.

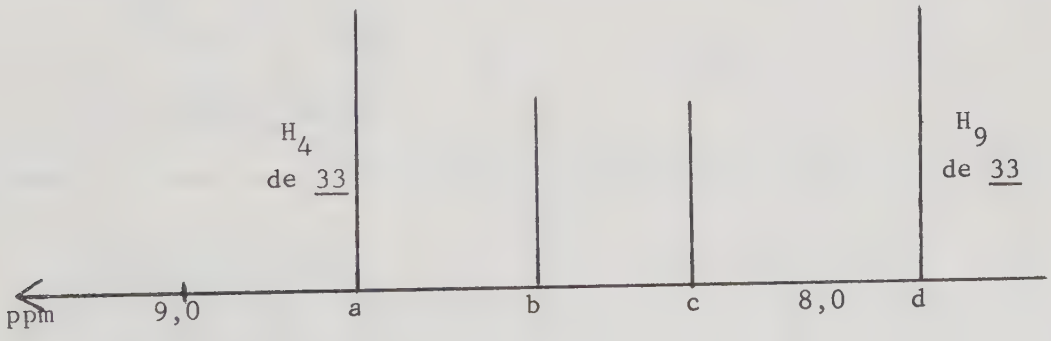
On relève les différences de déplacements chimiques $\Delta$ pour un certain nombre de quinoléines comportant les mêmes substituants en 6 et 7.

| | $H_5$ | $H_8$ | $\Delta$ |
|---|---|---|---|
|  | 7,42 | 7,83 | 0,41 |
|  | 8,47 | 8,66 | 0,19 |
|  | 8,25 | 8,44 | 0,21 |
|  | 7,86 | 8,17 | 0,31 |
|  | 8,79 | 9,03 | 0,24 |

| | $H_5$ | $H_8$ | $\Delta$ |
|---|---|---|---|
|  | 8,54 | 8,82 | 0,28 |
|  | 8,55 | 8,78 | 0,23 |

Suivant les conformations et les interactions possibles avec le solvant ($CDCl_3$), on note donc que $\Delta$ est compris entre 0,19 et 0,41 ppm, l'effet moyen étant de 0,3 ppm. Nous prendrons cette valeur pour le déblindage dû à l'azote pyridinique.

Considérons les déplacements chimiques des signaux de $H_4$ et $H_9$ des deux lactones.



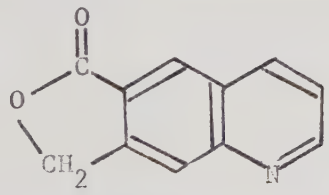
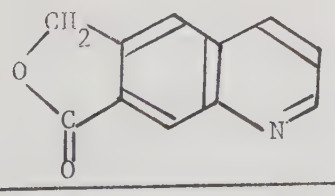
En partant des déplacements chimiques des protons $H_4$ et $H_9$ de l'isomère 33, on peut alors calculer les déplacements chimiques des protons $H_4$ et $H_9$ de l'autre isomère.

$$\delta_{H_4 \text{ de } 34} = \delta_{H_9 \text{ de } 33} + \Delta = 7,93 + 0,3 = 8,23$$

$$\delta_{H_9 \text{ de } 34} = \delta_{H_4 \text{ de } 34} - \Delta = 8,74 - 0,3 = 8,44$$

Ces valeurs sont très proches des valeurs expérimentales mesurées : 8,25 et 8,45.

On peut donc attribuer les signaux des protons $H_4$ et $H_9$ de l'isomère 33 et de l'isomère 34.

| | $H_9$ | $H_4$ |
|---|---|---|
|  34 | 8,45 | 8,25 |
|  33 | 7,93 | 8,74 |

B - OXYDATION DE LA DIMETHYL-6,7 QUINOLEINE PAR L'ANHYDRIDE SELENIEUX.

N'ayant pu obtenir la diformyl-6,7 quinoléine par réduction du diester correspondant, nous avons tenté sa synthèse par oxydation de la diméthyl-6,7 quinoléine par l'anhydride sélénieux.

Les formyl-x quinoléines (x = 2,3,4,5,6,7,8) ont été préparées par oxydation des méthyl-x quinoléines avec l'anhydride sélénieux (5)(18)(19)(20).

L'étude de l'oxydation des diméthyl-2,y quinoléines (y = 3,4,5,6,7,8) par $SeO_2$ a été entreprise en particulier par MUVAFFAK SEYHAN. Seule la formation de la diformyl-2,4 quinoléine (1) en faibles quantités a été mise en évidence ; les produits principaux de l'oxydation de la diméthyl-2,4 quinoléine sont la formyl-2 méthyl-4 quinoléine et l'acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-2. Dans tous les autres cas, cet auteur n'a observé que l'oxydation du groupe méthyle en 2 en aldéhyde puis en acide, sans attaque de l'autre groupe méthyle (21 à 25).

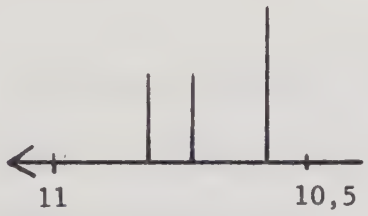
Pour obtenir un dialdéhyde par cette méthode, il semble nécessaire de choisir une diméthylquinoléine dont les deux groupes méthyles aient une réactivité voisine.

Nous avons donc entrepris l'étude de l'oxydation de la diméthyl-6,7 quinoléine (26) par $SeO_2$.

## I - PRODUITS DE REACTION

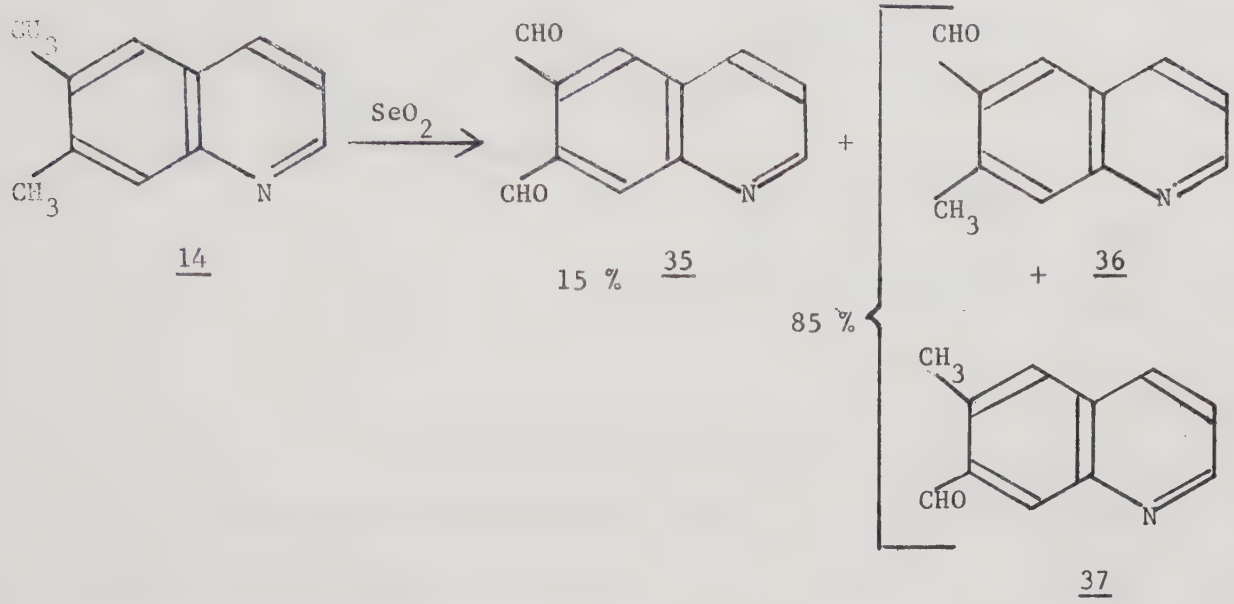
Cette oxydation réalisée à la température de reflux du xylène conduit à un mélange de plusieurs produits analysé par spectroscopie R.M.N. et chromatographie en phase vapeur.

En R.M.N. nous observons la présence de trois signaux correspondant à des protons aldéhydiques : un signal de forte intensité à 10,33 ppm dû au proton aldéhydique d'une ou de deux monoformylmonométhylquinoléine, et deux signaux beaucoup plus faibles que le premier, mais d'égale intensité à 10,59 ppm et 10,73 ppm. Ces deux derniers signaux laissent prévoir la présence de diformyl-6,7 quinoléine.




La chromatographie préparative en phase vapeur confirme cette hypothèse, puisque nous avons pu isoler la diformyl-6,7 quinoléine 35 d'une part, et un mélange de formyl-6 méthyl-7 quinoléine 36 et de formyl-7 méthyl-6 quinoléine d'autre part.

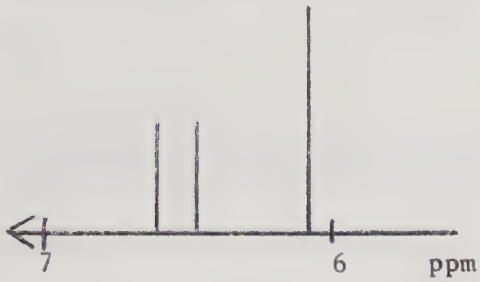
Les quantités relatives des produits 35 et 36 + 37 sont déterminées par chromatographie en phase vapeur.

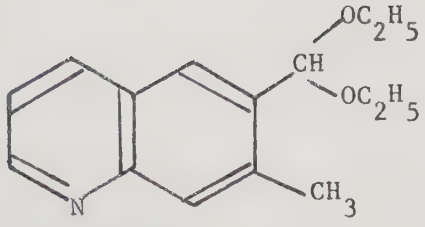



Le spectre de RMN du mélange des isomères 36 et 37 présente un signal à 2,78 ppm dû aux protons des groupes méthyles ; ce signal comporte un épaulement qui nous permet d'envisager une différence importante de proportions entre les deux isomères.

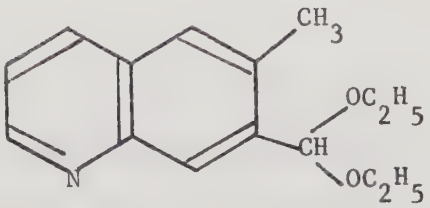
L'acétalisation du mélange d'oxydation par l'orthoformiate d'éthyle ne donne pas de renseignements supplémentaires. En effet, nous pouvons doser en R.M.N. les quantités d'aldéhydes 36 et 37 d'une part, de dialdéhyde 35 d'autre part, par mesure de l'intensité des signaux des protons acétaliques mais nous ne constatons pas de différence de déplacements chimiques entre les signaux des

protons acétaliques des produits 38 et 39.



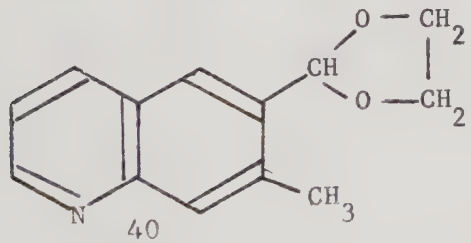



38

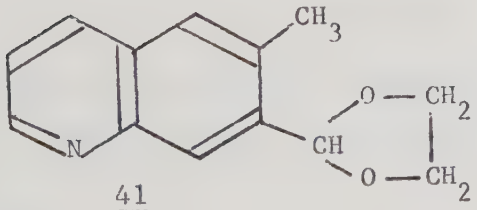


39

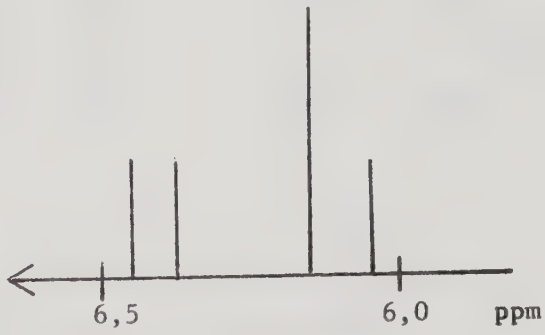
Par contre, par acétalisation avec l'éthylène glycol, nous pouvons distinguer les signaux des protons acétaliques des dérivés 40 et 41. La comparaison de leur intégration montre que l'un des deux isomères est en quantité environ deux fois plus importante que l'autre.



40



41

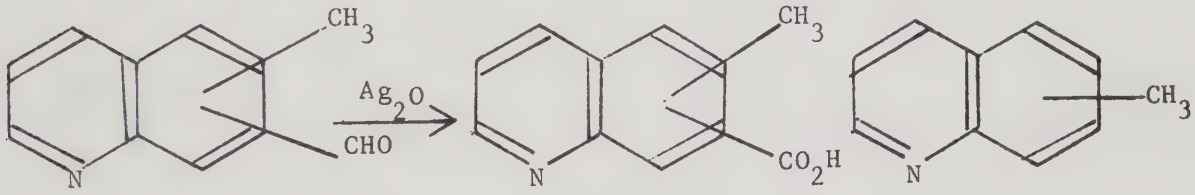



Nous obtenons ainsi une confirmation de la dissymétrie de l'attaque de la diméthyl-6,7 qui-

noléine par $SeO_2$ dans les conditions utilisées. La recristallisation du mélange réactionnel d'oxydation dans l'éthanol permet d'isoler cet isomère.

## II - IDENTIFICATION DE LA FORMYLMETHYLQUINOLEINE ISOLEE

Pour la caractériser, nous l'avons oxydée par l'oxyde d'argent pour obtenir l'acide méthyl quinoléine carboxylique correspondant 42. La décarboxylation du sel d'argent de cet acide donne une méthylquinoléine 43 dont on compare les propriétés physiques (fusion, spectres I.R. et R.M.N.) avec celles des méthyl-6 et méthyl-7 quinoléines.

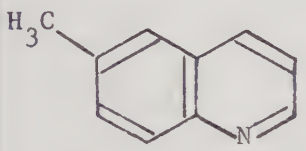
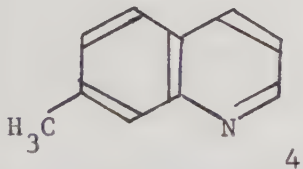



36 ou 37 42 43

La méthyl-6 quinoléine 44 et la méthyl-7 quinoléine 45 fondant au voisinage de la température ambiante, il est difficile de baser une identification sur la température de fusion.

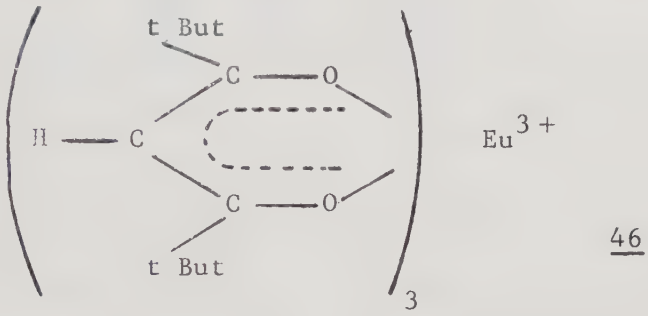
Les spectres I.R. des deux méthylquinoléines, trop semblables du fait de la similitude de structure des deux isomères, ne peuvent permettre une identification aisée.

Pour avoir confirmation de la structure de 43 nous avons donc étudié les spectres de R.M.N. des deux méthylquinoléines 44 et 45.

| | $H_2$ | $H_3$ | $H_4$ | $H_5$ | $H_6$ | $H_7$ | $H_8$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  44 | 8,82 | 7,27 | 8,01 | 7,5 | - | 7,5 | 8,0 |
|  45 | 8,84 | 7,18 | 7,95 | 7,59 | 7,24 | - | 7,91 |

Les faibles différences de déplacements chimiques et les nombreux couplages rendent les spectres difficilement lisibles ; ceci nous a amené à utiliser le trisdipivaloyméthanate d'europium (III) 46 qui forme un complexe avec l'atome d'azote de la quinoléine. Du fait du paramagnétisme de l'atome d'europium, les

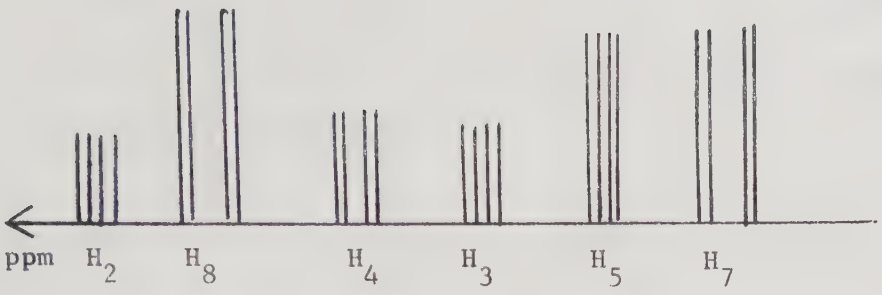
protons de la quinoléine sont tous déblindés et cela d'autant plus que ces protons sont proches de l'atome complexé (27). Ces déplacements étant fonction de la concentration en sel complexant, on peut obtenir un spectre de R.M.N. étalé, où les signaux de tous les protons sont distincts, donc facilement attribuables.

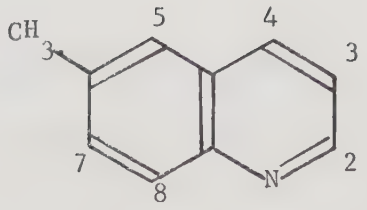



46

Nous avons étudié l'effet du sel 46 sur les spectres de R.M.N. des dérivés méthylés 44 et 45. Les signaux des protons caractérisés par leurs constantes de couplages se présentent lorsqu'ils sont distincts, selon la séquence suivante : $H_2$, $H_8$, $H_4$, $H_3$, $H_5$, $H_6$ ou $H_7$.

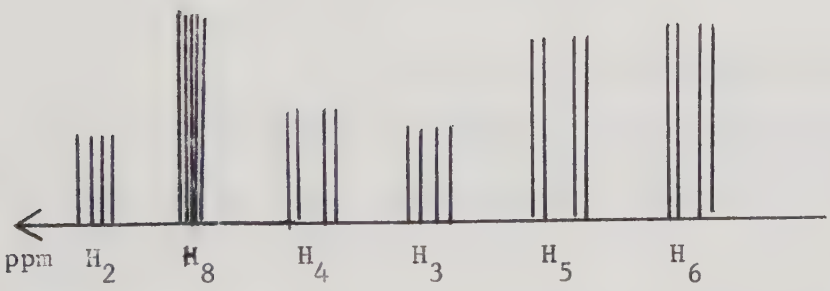
La forme du signal de $H_8$ est différente suivant que le groupe méthyle est en 6 ou en 7. Le proton $H_8$ de la méthyl-6 quinoléine 44 est couplé avec les protons $H_7$ ($J_{7-8}$ = 9,5 Hz) et $H_5$ ($J_{5-8}$ = 0,5 Hz) ce dernier couplage étant faible, le signal se présente en première approximation sous forme d'un doublet.

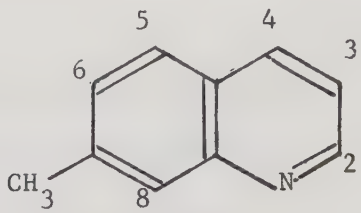



44

Le proton $H_8$ de la méthyl-7 quinoléine 45 est couplé avec les protons $H_6$ ($J_{6-8}$ = 1,5 Hz) et $H_5$ ($J_{5-8}$ = 0,5 Hz). Les constantes de couplage sont plus faibles que dans le cas précédent. Le signal de $H_8$ peut être assimilé à un singulet.

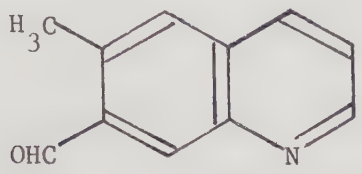



45

L'aspect du signal du proton 8 de 43 permet donc de savoir si nous sommes en présence de méthyl-6 ou de méthyl-7 quinoléine .

Nous obtenons sans équivoque possible un spectre correspondant au spectre étalé de la méthyl-6 quinoléine ce qui nous permet de déduire la structure de la formylméthylquinoléine isolée : la formyl-7 méthyl-6 quinoléine 37, celle qui se forme en plus grande proportion.



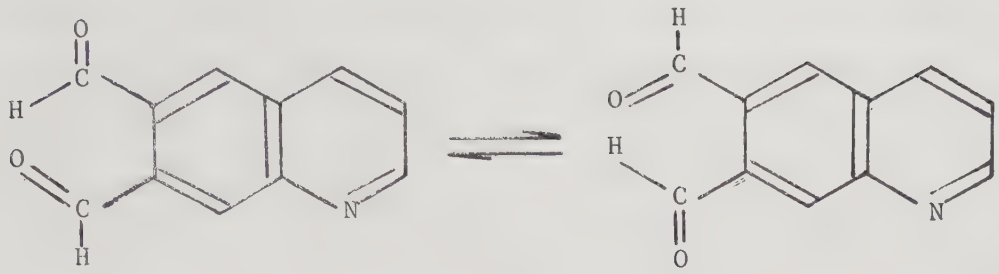

37

## III - ETUDE DES SPECTRES DE R.M.N. DES PRODUITS D'OXYDATION

### 1) Diformyl-6,7 quinoléine

Les protons aldéhydiques sont très déblindés (10,59 à 10,73 ppm) par rapport à leurs homologues des diformyl-4,6 et -4,7 quinoléines (respectivement 10,27 et 10,25 ppm). On peut penser que le déblindage est dû au fait que les protons aldéhydiques sont situés dans le cône de déblindage du carbonyle voisin. La diformyl-6,7 quinoléine doit donc exister sous les deux conformations

préférentielles suivantes :



Les signaux des protons aldéhydiques de ce dialdéhyde étant peu différenciés, ces conformations doivent être présentes en proportions sensiblement équivalentes.

On observe le même phénomène pour la diformyl-3,4 pyridine (35).

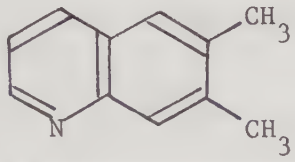
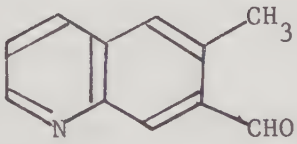
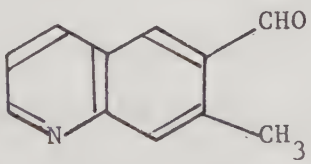
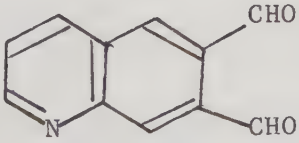
L'influence des groupes formylés sur les protons $H_5$ et $H_8$ est donc pratiquement la même : nous pouvons donc attribuer les signaux à 8,47 et 8,66 ppm respectivement aux protons $H_5$ et $H_8$, la proximité de l'azote pyridinique étant alors prépondérante pour le déblindage relatif de ces protons.

2) Formyl-6 méthyl-7 et formyl-7 méthyl-6 quinoléines

L'étude des spectres de R.M.N. du mélange des produits 36 + 37 et de l'isomère 37 permet d'attribuer les signaux des protons aromatiques des deux monoformylmonométhylquinoléines.

Il n'y a pas de difficulté pour attribuer les signaux des protons $H_2$, $H_3$ et $H_4$ en raison de leurs constantes de

couplage. Leurs déplacements chimiques sont semblables pour les deux isomères 36 et 37. En effet, l'environnement magnétique de ces protons est très peu influencé par la position des substituants placés sur le cycle benzénique.

| $\delta_{ppm/CDCl_3}$ | $H_2$ | $H_3$ | $H_4$ | $H_5$ | $H_8$ |
|---|---|---|---|---|---|
|  14 | 8,76 | 7,19 | 7,91 | 7,42 | 7,83 |
|  37 | 8,94 | 7,47 | 8,10 | 7,61 | 8,48 |
|  36 | 8,9 | 7,5 | 8,1 | 8,25 | 7,92 |
|  35 | 9,15 | 7,63 | 8,38 | 8,47 | 8,66 |

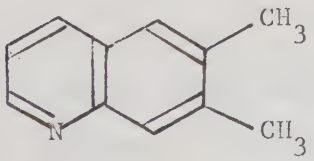
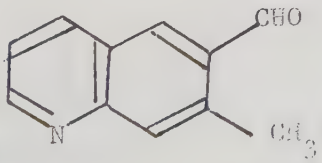
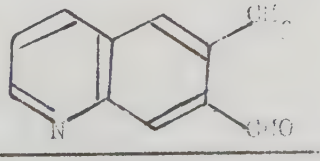
Remarque : le spectre du produit 36 non isolé, est obtenu par différence à partir du spectre du mélange des isomères 36 + 37.

En ce qui concerne le produit 37, on attribue les signaux situés à 7,61 et 8,48 ppm respectivement aux protons $H_5$ et $H_8$. Ce dernier proton subit un déblindage plus important que $H_5$ en raison du voisinage de l'azote pyridinique (constaté pour toutes les quinoléines) et du groupe formyle en 7.

Pour l'isomère 36 l'attribution des signaux situés à 7,92 et 8,25 ppm peut se faire de deux façons possibles.

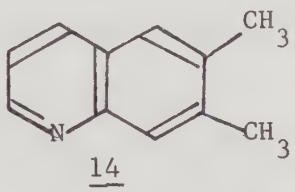
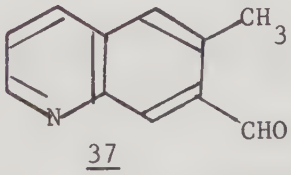
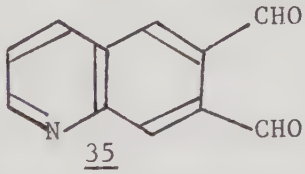
| | $H_5$ | $H_8$ |
|---|---|---|
| Cas I | 7,92 | 8,25 |
| Cas II | 8,25 | 7,92 |

Si on considère la séquence 14 → 36 → 35 on peut déterminer les déplacements chimiques supplémentaires $\Delta$ suivants pour le proton $H_8$ dans les deux cas envisagés.

| | $\Delta$ Cas II | $H_8$ | $\Delta$ Cas I | $H_8$ |
|---|---|---|---|---|
| 14  | | 7,83 | | 7,83 |
| | 0,09 | | 0,42 | |
| 36  | | 7,92 | | 8,25 |
| | 0,74 | | 0,41 | |
| 37  | | 8,66 | | 8,66 |

L'introduction d'un premier groupe formyle en méta de $H_8$ provoque un déblindage supplémentaire de 0,09 ppm dans le cas II et de 0,42 ppm dans le cas I, lorsqu'on passe de la diméthyl-6,7 quinoléine 14 à la formyl-6 méthyl-7 quinoléine 36.

Si on considère maintenant la séquence 14 → 37 → 35 on constate les déplacements supplémentaires suivants $\Delta$ pour $H_5$.

| | $H_5$ | $\Delta$ |
|---|---|---|
|  14 | 7,42 | 0,19 |
|  37 | 7,61 | 0,86 |
|  35 | 8,47 | |

L'introduction d'un groupe formyle en méta de $H_5$ provoque un déblindage supplémentaire de 0,19 ppm lorsqu'on passe de la diméthyl-6,7 quinoléine à la formyl-7 méthyl-6 quinoléine 37.

Du fait de son éloignement, l'azote du cycle pyridinique n'a pas une grande influence sur la conformation des monoaldéhydes.

L'effet de l'introduction d'un groupe formyle sur le cycle en 6 ou 7 sera donc sensiblement équivalent sur les protons situés en méta de ce groupe. Par comparaison de ces effets pour les isomères 36 et 37 on peut donc choisir l'hypothèse II ($\Delta$ = 0,09 ppm) qui se rapproche le plus de l'effet constaté ($\Delta$ = 0,19 ppm).

Remarque :

Si on prend comme déblindage moyen dû à l'azote pyridinique, $\Delta$ = 0,3 ppm, valeur déterminée plus haut, on peut vérifier l'attribution faite précédemment.

$$\delta_{H_8 \text{ de } 36} = \delta_{H_5 \text{ de } 37} + \Delta = 7,61 + 0,3 = 7,91$$

$$\delta_{H_5 \text{ de } 36} = \delta_{H_8 \text{ de } 37} - \Delta = 8,48 - 0,3 = 8,18$$

Ces valeurs sont très proches des valeurs expérimentales mesurées : 7,92 et 8,25.

On peut confirmer l'attribution.

| | $H_5$ | $H_8$ |
|---|---|---|
| 37 | 7,61 | 8,48 |
| 36 | 7,92 | 8,25 |

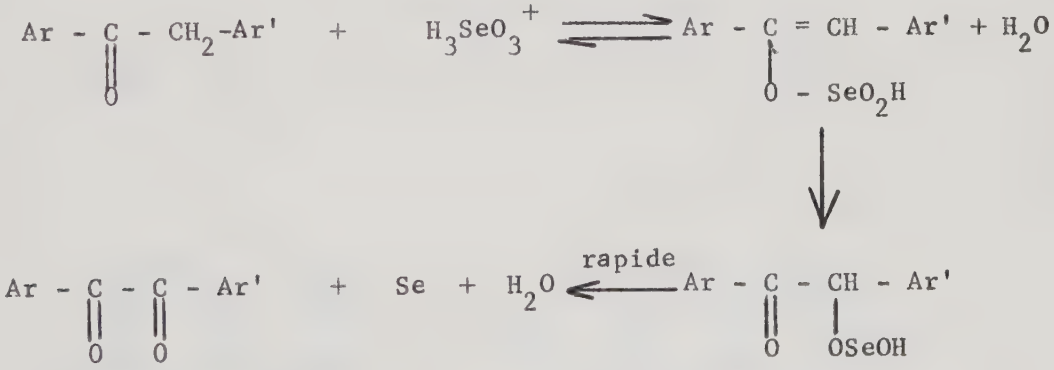
## IV - INTERPRETATION DES RESULTATS

L'oxydation de la diméthyl-6,7 quinoléine par l'anhydride sélénieux au reflux du xylène conduit donc à un mélange de trois produits :

* 60 % de formyl-7 méthyl-6 quinoléine 37
* 25 % de formyl-6 méthyl-7 quinoléine 36
* 15 % de diformyl-6,7 quinoléine 35

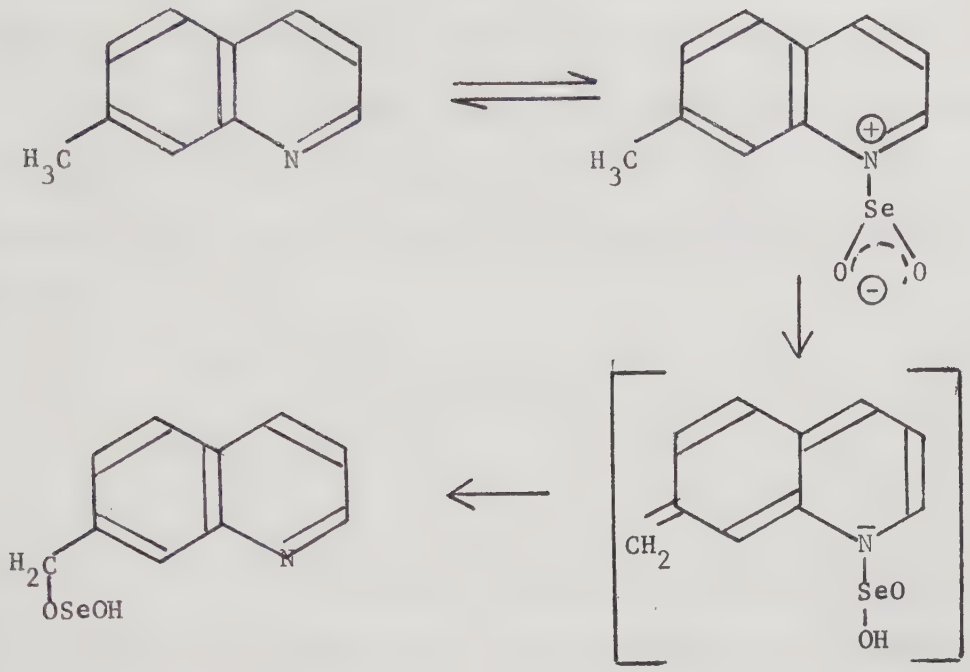
Nous constatons une réactivité différente des deux méthyles en 6 et 7 vis-à-vis de $SeO_2$, le méthyle en 7 étant plus facilement oxydé.

E.J. COREY et J.M. SCHAEFER (28) ont étudié le mécanisme de l'oxydation par $SeO_2$ d'un groupe $CH_2$ situé en $\alpha$ d'un carbonyle et proposé les intermédiaires suivants :

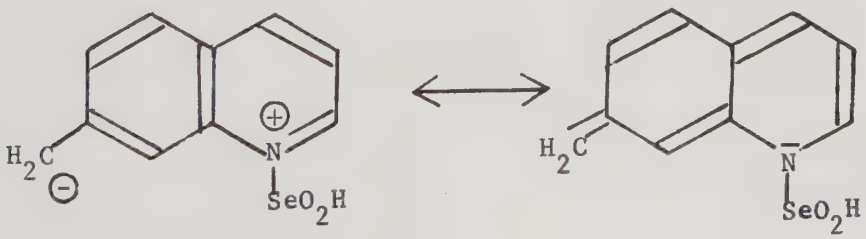



Ces auteurs suggèrent le même type de mécanisme pour l'oxydation de groupes méthyles portés par des cycles aromatiques azotés.

Par exemple pour la méthyl-7 quinoléine :



La facilité d'oxydation paraît liée à l'acidité des méthyles. Si on compare les groupes méthyles placés en 6 et 7 sur la quinoléine, on constate que l'arrachement d'un proton sera facilité par apparition d'une forme résonante dans le cas de la méthyl-7 quinoléine.



Le groupe méthyle de la méthyl-7 quinoléine étant plus acide, sera plus facilement oxydable que celui de la méthyl-6 quinoléine. C'est ce qu'on constate expérimentalement.

Le parallèlisme entre la facilité d'oxydation et l'acidité des méthyles est confirmé par la séquence des facilités d'oxydation des méthylquinoléines observée par MUVAFFAK SEYHAN (1) (21 à 23).

$$2 > 4 \gg 3$$

$$2 \gg 5,6,7,8$$

La formation des diformyl-2,4 et de diformyl-6,7 quinoléines peut s'expliquer par la faible différence de réactivité des groupes méthyles.

## C - SYNTHESES DE NOUVEAUX HETEROCYCLES

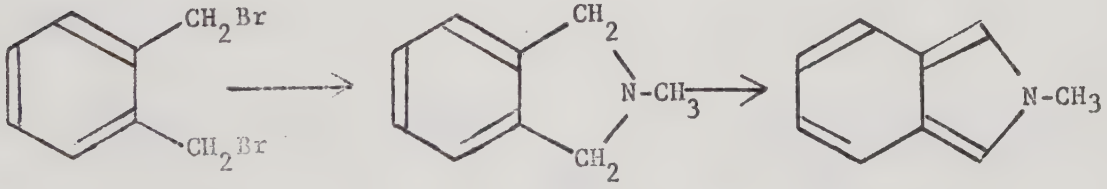
La diformyl-6,7 quinoléine permet d'obtenir un nouvel hétérocycle fondamental, la pyrido [2,3-f] phtalazine.

Des dérivés de cet hétérocycle sont préparés à partir de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7.

Enfin la dihydrométhyl-6,7 quinoléine obtenue par réduction du diester correspondant permet d'accéder à un dérivé de la pyrrolo [3,4-g] quinoléine, dont le squelette n'était pas connu.

## I - DIHYDRO-1,3 PYRROLO [3,4-g] QUINOLEINE

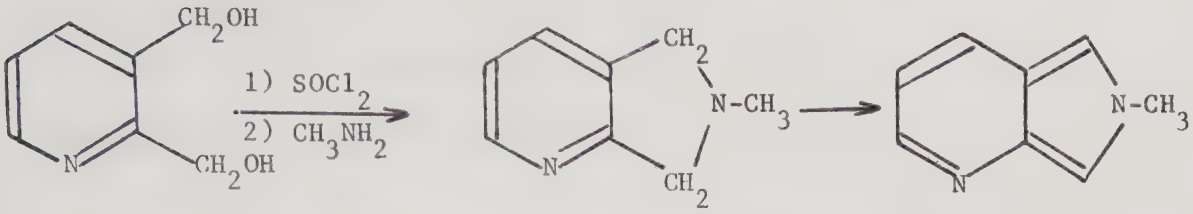
A partir du bisbromoxylène, G. WITTIG (29) synthétise le méthyl-2 isoindole 47.




47

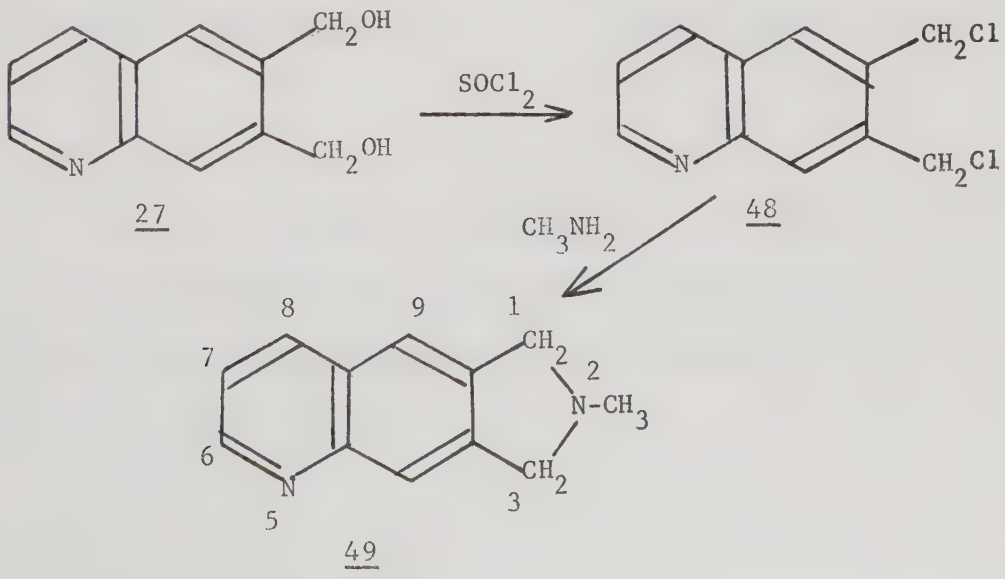
Ce cycle fondamental n'est pas stable.

Le cycle correspondant synthétisé à partir de la dihydroxyméthyl-2,3 pyridine l'est davantage.



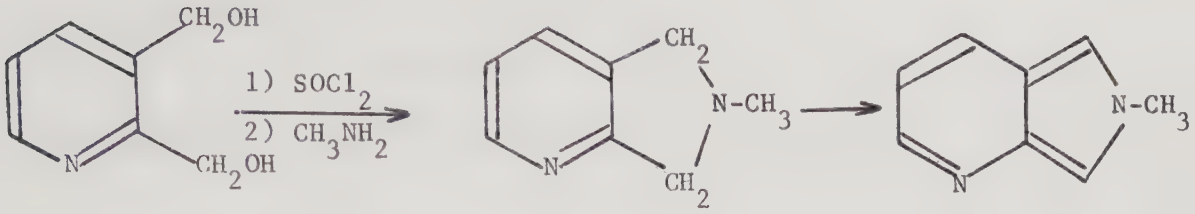

Cette méthode de synthèse est due à W.L.F. ARMAREGO (30). Nous l'avons reprise sur la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine.

L'action du chlorure de thionyle sur la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine 27 conduit avec de bons rendements à la bischlorométhyl-6,7 quinoléine 48. La condensation de la méthylamine donne la dihydro-1,3 pyrrolo (3,4-g) quinoléine 49.



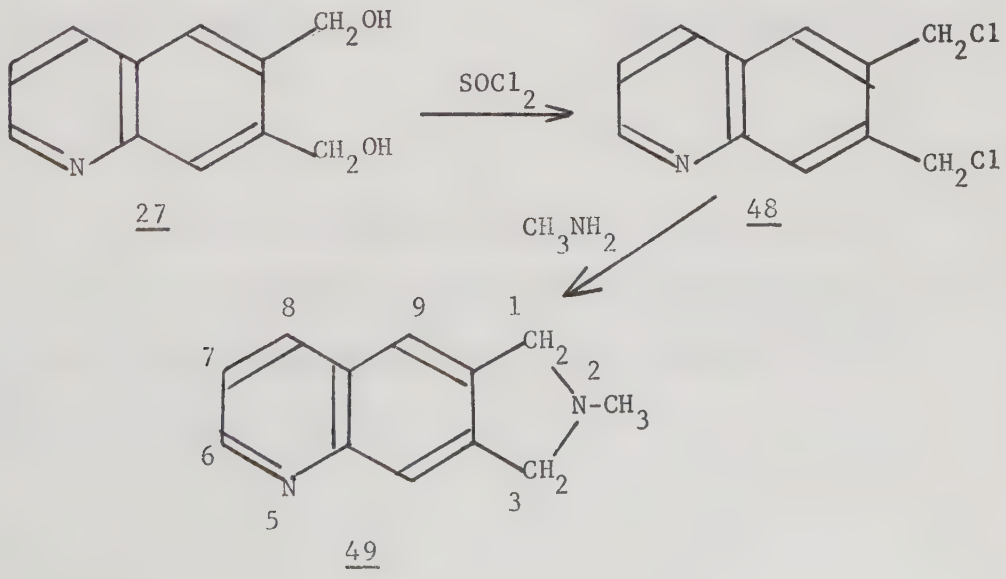

27 48 49

Le cycle correspondant synthétisé à partir de la dihydroxyméthyl-2,3 pyridine l'est davantage.




Cette méthode de synthèse est due à W.L.F. ARMAREGO (30). Nous l'avons reprise sur la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine.

L'action du chlorure de thionyle sur la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine 27 conduit avec de bons rendements à la bischlorométhyl-6,7 quinoléine 48. La condensation de la méthylamine donne la dihydro-1,3 pyrrolo (3,4-g) quinoléine 49.



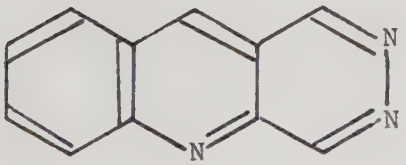

27 48 49

Des essais d'aromatisation n'ont pas abouti, tant en utilisant la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 que le chloranile, ce qui peut s'expliquer en particulier par l'instabilité du produit 49.

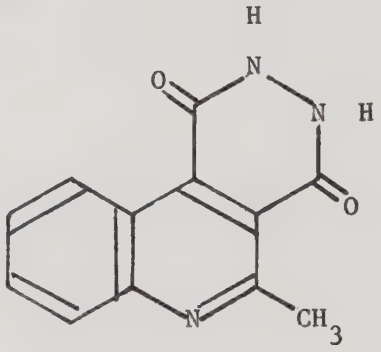
Notons que le squelette de la pyrrolo [3,4-g] quinoléine n'a à notre connaissance jamais été décrit.

## II - PYRIDO [2,3-f] PHTALAZINE

Seuls parmi les pyridazinoquinoléines, la pyridazino [4,5-b] quinoléine 57 (3) et un dérivé de la pyridazino [4,5-c] quinoléine 58 (31) sont connus.




57

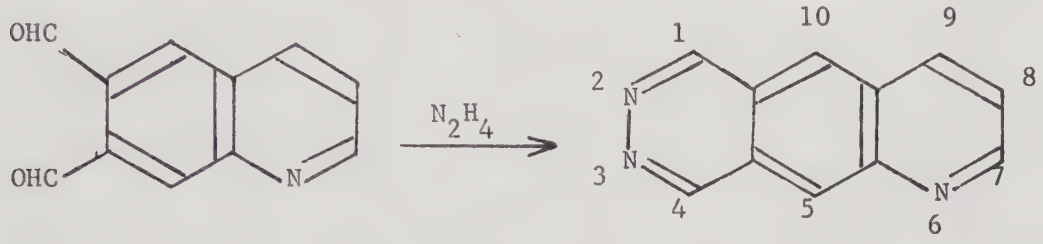



58

La diformyl-6,7 quinoléine ainsi que la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 nous ont permis d'accéder à la pyrido [2,3-f] phtalazine, nouvel hétérocycle fondamental, ainsi qu'à quelques-uns de ses dérivés.

1) Synthèse de la pyrido [2,3-f]phtalazine

Cet triazaanthracène a été préparé par condensation de l'hydrazine avec la diformyl-6,7 quinoléine 35.
La structure de ce triazaanthracène a été confirmée par l'étude de ses spectres I.R. et R.M.N.




35 50

Notons que les deux protons pyridaziniques ne sont pas différenciés en R.M.N., l'influence de l'azote du cycle pyridinique étant faible.

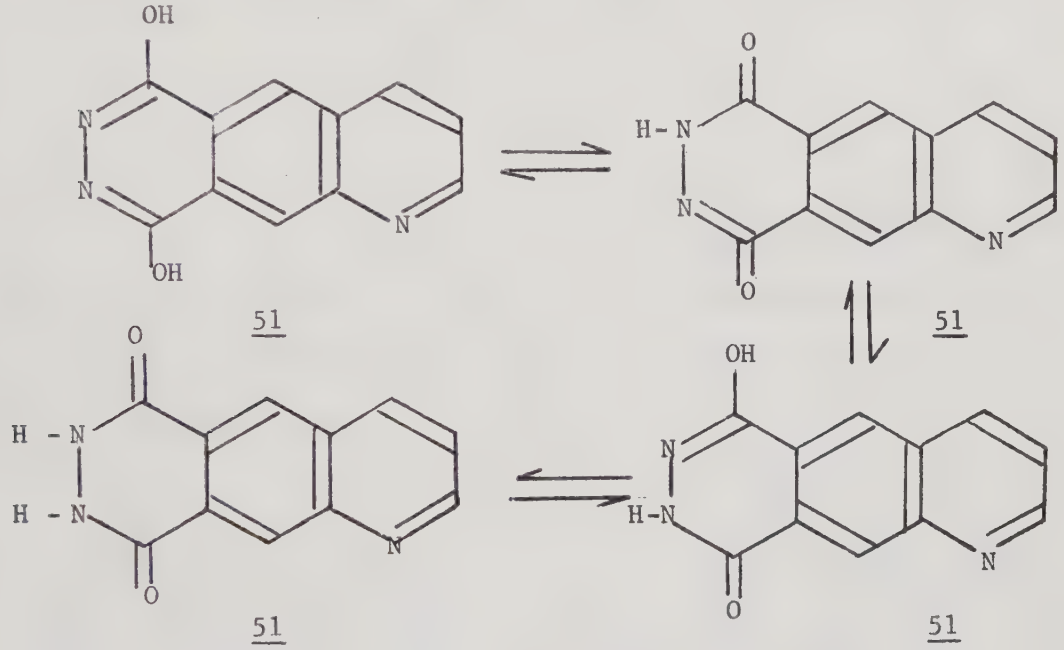
R.M.N. ( $\delta$ ppm/TMS) : $H_1$, $H_4$ : 9,70 ; $H_5$ : 8,78 ; $H_7$ : 9,18 ;
$H_8$ : 7,59 ; $H_9$ : 8,47 ; $H_{10}$ : 8,55.

2) Dérivés de la pyrido [2,3-f] phtalazine

* La dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 51 a été préparée de deux manières, par condensation de l'hydrazine avec la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 d'une part, avec l'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 d'autre part.

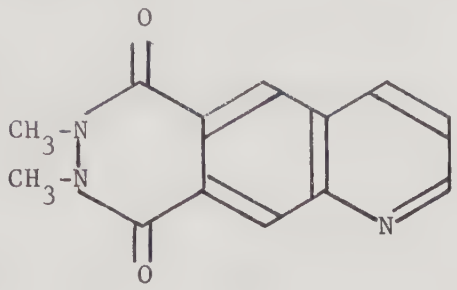
Le spectre I.R. de la dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine présente, outre une série de pics situés entre 3200 et 2800 $cm^{-1}$ dus aux vibrations de liaisons N-H et O-H une absorption intense attribuée au carbonyle de formes lactames vers 1660 $cm^{-1}$.

Ces phénomènes sont comparables à ceux notés dans le spectre de la dihydroxyphtalazine et traduisent la présence de formes tautomères (32).



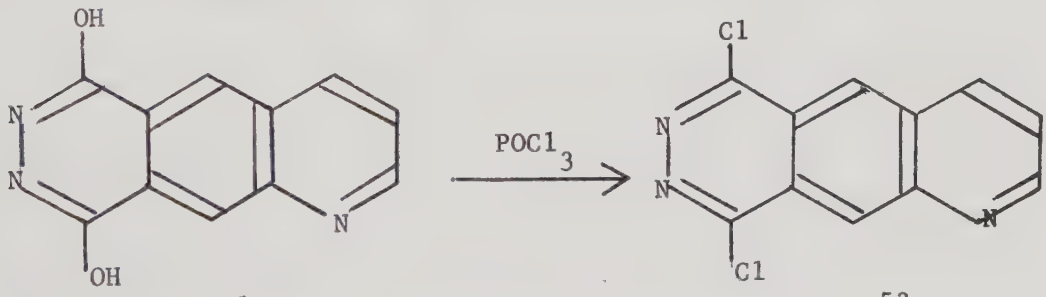

Remarque : La nomenclature utilisée pour ce produit ne correspond qu'à une seule des formes tautomères et ne préjuge en rien des proportions relatives des quatre formes tautomères.

* Par condensation de la NN'-diméthylhydrazine sur l'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7, nous avons obtenu un autre dérivé la diméthyl-2,3 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 52.



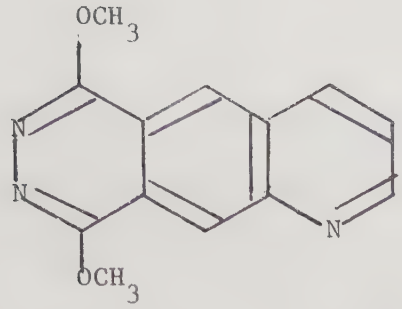
52

* L'action de l'oxychlorure de phosphore en présence d'une base comme la lutidine permet la synthèse de la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 53 à partir de la dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 51.



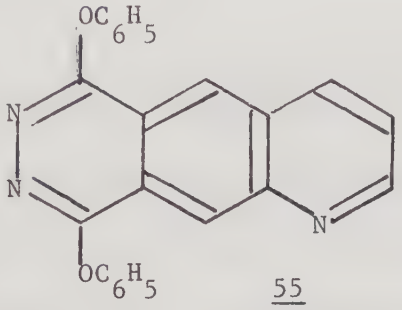
51 53

* La diméthoxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 54 a été préparée par action du méthylate de sodium en excès sur la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 53.



54

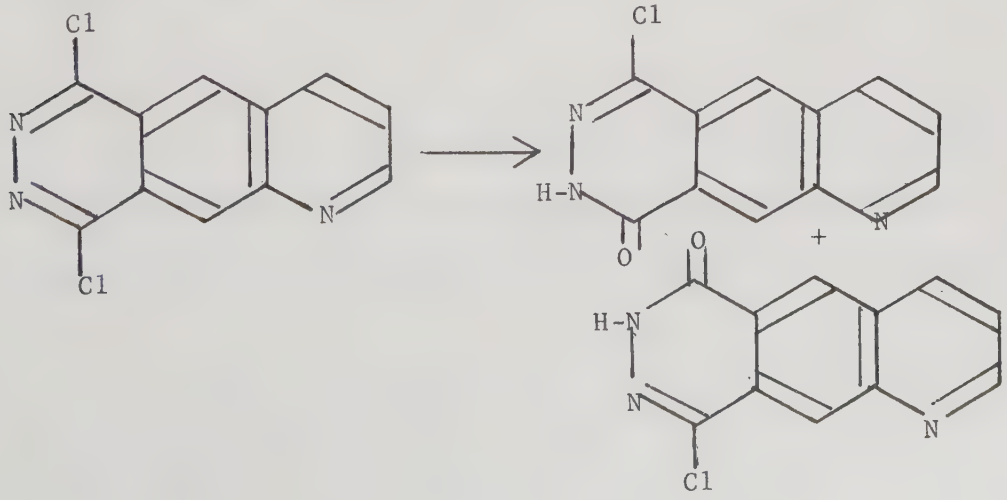
* La diphénoxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 55 a été préparée par action du phénate de sodium en excès sur la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 53.



55

3) Hydrolyse de la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

La dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine 53 est stable vis-à-vis de l'eau à la température ordinaire. Par contre elle est hydrolysée rapidement en un mélange de deux isomères par chauffage dans une solution aqueuse, acide ou basique.

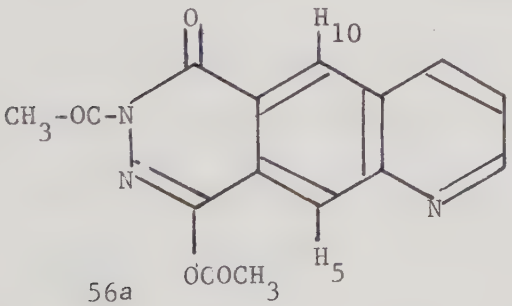


L'analyse en R.M.N. du produit de réaction permet de conclure à la présence en quantités équivalentes des deux isomères 54 et 55. Les méthodes de séparation utilisées pour les homologues pyridiniques n'ont pas donné de résultats.

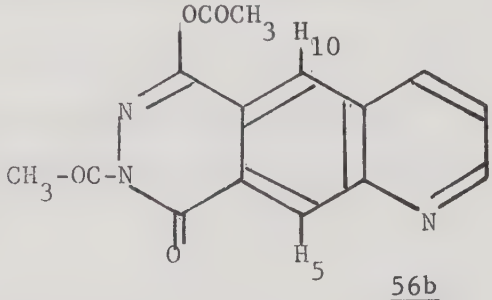
Il ne semble pas y avoir de différence de réactivité des atomes de chlore du cycle pyridazinique vis-à-vis de cette substitution nucléophile.

4) Acétylation de la dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

Par reflux de l'hydrazide cyclique dans l'anhydride acétique, on obtient un mélange de deux dérivés N- et O-acétylés 56a et 56b. Le spectre de R.M.N. du mélange présente deux signaux dédoublés d'intensité égale situés à 2,52 et 2,76 ppm, respectivement caractéristiques des groupes $O\text{-}COCH_3$ et $N\text{-}COCH_3$ (33).




56a

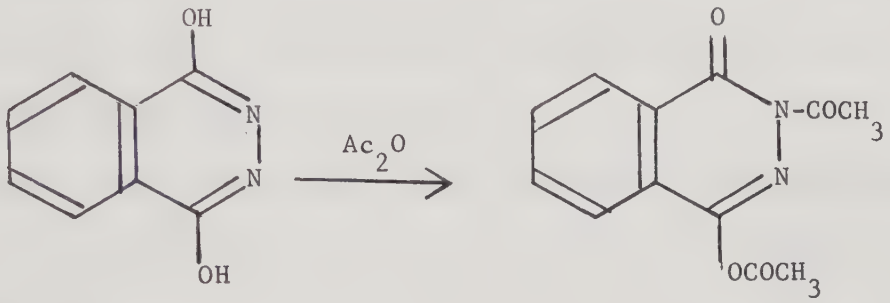



56b

La partie aromatique du spectre comporte, outre les signaux correspondant au noyau pyridinique disubstitué en 2,3, quatre signaux d'intensité sensiblement égale à 8,15 ; 8,5 ; 9,0 et

9,25 ppm correspondant aux protons $H_5$ et $H_8$ des deux isomères. Nous n'avons pu mettre en évidence sur le spectre R.M.N. la présence de dérivé di-O-acétylé.

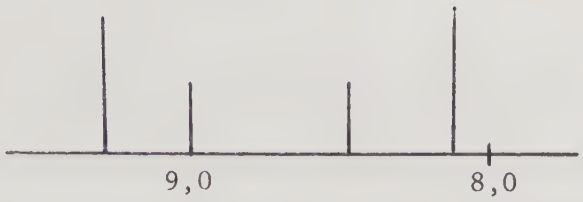
Ces résultats sont analogues à ceux obtenus sur la phtalazine par J. GODIN et A. LE BERRE (33). Ils n'obtiennent qu'un seul dérivé diacétylé par reflux de la dihydroxy-1,4 phtalazine dans l'anhydride acétique.




La solubilité dans l'acétate d'éthyle ou l'anhydride acétique de ces dérivés diacétylés est très voisine. Nous n'avons pu les séparer par recristallisations successives. Néanmoins, nous avons obtenu des solutions enrichies en un des isomères par rapport à l'autre.

On constate alors que sur le spectre de R.M.N., les signaux à 8,15 et 9,25 ppm augmentent lorsque les signaux à

8,5 et 9,0 ppm diminuent et vice-versa.




A. GODARD, G. QUEGUINER et P. PASTOUR (34) ont constaté sur des composés analogues que la présence d'un groupe $OCOCH_3$ blinde les protons situés en péri alors que les protons situés en péri d'un groupe oxo sont légèrement déblindés.

Le proton le plus déblindé sera donc celui qui sera à la fois déblindé par un groupe oxo en péri et par l'azote pyridinique, soit le proton $H_5$ de l'isomère 56b.

Si on évalue toujours à $\Delta$ = 0,3 ppm l'influence moyenne de l'atome d'azote pyridinique sur le proton voisin en péri, on peut déterminer les déplacements chimiques des protons $H_5$ et $H_{10}$ de l'autre isomère 56a.

$$\delta_{H_5 \text{ de } 56a} = \delta_{H_{10} \text{ de } 56b} + \Delta = 8,15 + 0,3 = 8,45 \text{ ppm}$$

$$\delta_{H_{10} \text{ de } 56a} = \delta_{H_5 \text{ de } 56b} - \Delta = 9,25 - 0,3 = 8,95 \text{ ppm}$$

Ces valeurs sont proches des mesures faites expérimentalement : 8,5 et 9,0 ppm. On peut donc attribuer les signaux des protons $H_5$ et $H_{10}$ de 56a et 56b.

| | $H_5$ | $H_{10}$ |
|---|---|---|
| 56a | 8,5 | 9,0 |
| 56b | 9,25 | 8,15 |

# CONCLUSION

La synthèse des diformyl-4,6 ; -4,7 et -6,7 quinoléines nous a amené à préciser la réactivité de groupes méthyles et esters portés par les sommets 6 et 7 de la quinoléine et à accéder à de nouveaux hétérocycles.

* La réduction de fonctions esters par les hydrures métalliques conduit directement aux alcools. Le complexe métallique intermédiaire correspondant à l'aldéhyde semble en effet très réactif vis-à-vis des hydrures. Dans le cas de la quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 les deux fonctions sont réduites simultanément.

* Les alcools obtenus sont transformés en aldéhydes par des oxydants sélectifs comme le carbonate d'argent. Nous avons ainsi pu préparéer deux nouveaux dialdéhydes : les diformyl-4,6 et -4,7 quinoléines et les lactones de la diformyl-6,7 quinoléine.

* L'oxydation des groupes méthyles de la diméthyl-6,7 quinoléine par l'anhydride sélénieux donne la diformyl-6,7 quinoléine et les dérivés monoformylés. Nous avons pu mettre en évidence une différence de réactivité entre les groupes méthyles situés en 6 et 7. Cette différence assez faible explique la formation de dialdéhyde.

Les quinoléines orthodisubstituées obtenues au cours de ce travail on permis la synthèse de nouveaux hétérocycles :

- la pyrido [2,3-f] phtalazine et quelques-uns de ses dérivés
- des dérivés de la pyrrolo [3,4-g] quinoléine.

# P A R T I E  E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un spectrographe PERKIN-ELMER 237.
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été tracés sur un spectrographe VARIAN A 60.

# I - SYNTHESE DES DIFORMYL-4,6 ET -4,7 QUINOLEINES.

## A) DIFORMYL-4,7 QUINOLEINE

### 1 - Acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-7

Dans un ballon de 1 litre à trois tubulures, on introduit 27 g (0,2 mole) d'acide m. aminobenzoïque, 110 g (1,25 mole) de butanone-2 ol-4 et 54 g d'arséniate d'ammonium.
Sous agitation vigoureuse, on ajoute ensuite goutte à goutte 55 g d'acide sulfurique concentré. On maintient le mélange obtenu à l'ébullition pendant quatre heures. Après dilution dans 700 $cm^3$ d'eau et passage en milieu faiblement alcalin, on traite la solution par du noir animal jusqu'à obtention d'un liquide limpide brun clair.

Le filtrat est alors acidifié par l'acide acétique jusqu'à pH 4. La suspension obtenue est laissée 24 heures au repos puis filtrée. Après séchage, on recueille un solide jaune recristallisable dans l'acide acétique. On obtient ainsi 11 g d'acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-7. (Rdt = 30 %).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_9NO_2$ | Calc. % | C 70,60 | H 4,85 | N 7,50 |
| | Tr. % | 70,9 | 4,5 | 7,3 |

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3000 à 2600 f ; 2500 à 2300 m ; 1710 m ; 1610 m ; 1460 m ; 1390 f ; 1280 F ; 1240 F ; 1200 F ; 930 f ; 910 f ; 870 m ; 765 F.

## 2 - Méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7

On ajoute goutte à goutte 15 g d'acide sulfurique concentré sur une suspension d'1 g (0,005 mole) d'acide méthyl-4 quinoléine carboxylique-7 dans 25 $cm^3$ de méthanol avec agitation. Après reflux pendant deux heures, la solution obtenue est portée dans 100 $cm^3$ de chlorure de méthylène puis neutralisée par addition de carbonate de sodium en présence d'eau. Après décantation et extraction de la phase aqueuse par le chlorure de méthylène, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées.

L'ester est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole. (Rdt = 75 %). Solide blanc. F = 80°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{12}H_{11}NO_2$ | Calc. % | C 71,59 | H 5,64 | N 6,60 |
| | Tr. % | 71,6 | 5,5 | 6,9 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 8,80 ; $H_3$ : 7,26 ; $H_5$ : 7,94 ; $H_6$ : 8,14 ; $H_8$ : 8,76 ; $H(CH_3)$ : 2,66 ; $H(CO_2CH_3)$ : 3,97.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2920 f ; 1725 F ; 1600 f ; 1440 f ; 1380 f ; 1290 m ; 1240 m ; 1200 m ; 1110 m ; 980 f ; 910 m ; 850 m ; 790 f ; 755 F.

3 - Formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7

A une solution de 2,8 g (0,014 mole) de méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 dans 10 $cm^3$ de dioxanne portée à reflux, on ajoute en dix minutes une solution de 2,6 g d'anhydride sélénieux fraîchement préparé dans un mélange de 24 $cm^3$ de dioxanne et 1 $cm^3$ d'eau. Lorsque la réaction est terminée (deux heures), on filtre à chaud le sélénium formé.

Le filtrat est évaporé, le résidu est repris par un peu de chloroforme, puis filtré sur alumine activée neutre. On obtient un solide jaune qu'on peut purifier par sublimation à 190°C sous 3 mm Hg. Solide blanc. F = 131-132°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{12}H_9NO_3$ | Calc. % | C 66,90 | H 4,22 | N 6,60 |
| | Tr. % | 66,6 | 3,9 | 6,8 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 9,29 ; $H_3$ : 7,88 ; $H_5$ : 9,07 ; $H_6$ : 8,21 ; $H_8$ : 8,82 ; H(CHO) : 10,53 ; $H(CO_2CH_3)$ : 4,00.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2960 f ; 2860 f ; 1735 F ; 1710 F ; 1630 f ; 1600 f ; 1460 m ; 1320 f ; 1290 F ; 1210 m ; 1110 m ; 1050 m ; 990 m ; 920 f ; 870 f ; 800 f ; 760 m ; 730 f.

4 - Diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7

L'acétalisation se fait sur le produit brut issu de l'oxydation de la méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 par l'anhydride sélénieux.

Dans un ballon de 50 $cm^3$, on introduit 20 $cm^3$ d'orthoformiate d'éthyle. 8 $cm^3$ d'une solution 5N d'acide chlorhydrique et 2,5 g d'aldéhyde brut. On porte à reflux plusieurs heures (la réaction est suivie par chromatographie en phase vapeur).

Lorsque la réaction est terminée, on neutralise après refroidissement par $Na_2CO_3$ anhydre, puis on évapore le solvant. L'huile obtenue est filtrée sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant $CH_2Cl_2$). On obtient une huile cristallisant lentement. (rendement à partir de la méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 40 %). Solide blanc. F = 74°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{16}H_{19}NO_4$ | Calc. % | C 66,40 | H 6,62 | N 4,84 |
| | Tr. % | 65,9 | 6,9 | 4,5 |

RMN ($CDCl_3$/TMS)

$H_2$ : 9,00 ; $H_3$ : 7,73 ; $H_5$ : 8,39 ;
$H_6$ : 8,12 ; $H_8$ : 8,84 ; H(CH) : 6,04 ;
$H(CH_2)$ : 3,63 ; $H(CH_3)$ : 1,22 ;
$H(CO_2CH_3)$ : 4,00.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$

2980 m ; 2960 e ; 2940 m ; 1715 F ; 1590 f ;
1450 m ; 1280 F ; 1250 e ; 1220 F ; 1180 e ;
1160 m ; 1090 F ; 1050 F ; 910 m ; 860 m ; 825 f ;
790 f ; 760 m.

## 5 - Diéthoxyméthyl-4 hydroxyméthyl-7 quinoléine

Dans un ballon de 250 $cm^3$ on introduit 5 g (0,017 mole) de diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7 dans 60 $cm^3$ de toluène anhydre. La solution est refroidie à -70°C par un mélange acétone carboglace.

On introduit l'hydrure de diisobutylaluminium goutte à goutte en suivant la réaction par chromatographie en phase vapeur (environ 8 $cm^3$ d'hydrure sont introduits en une heure). Le mélange est ensuite hydrolysé par 25 $cm^3$ d'une solution de 68 $cm^3$ d'éther, 24 $cm^3$ d'acide acétique et de 5,5 $cm^3$ d'eau.

Après retour à la température ambiante, l'alumine est filtrée, lavée par le toluène chaud. Le filtrat évaporé donne une huile contenant environ 80 % de diéthoxyméthyl-4 hydroxyméthyl-7 quinoléine et 20 % de diéthoxyméthyl-4 formyl-7 quinoléine. (rdt produit brut = 60 %).

Par chromatographie préparative en phase vapeur on a pu isoler l'alcool.

Remarque : si on poursuit la réaction, on n'obtient plus que de l'alcool (Rdt = 50 %). Huile incolore.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{15}H_{19}NO_3$ | Calc. % | C 68,90 | H 7,27 | N 5,74 |
| | Tr. % | 68,3 | 7,1 | 5,7 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,78 ; $H_3$ : 7,57 ; $H_6$ : 7,55 ; $H_8$ : 8,13 ; $H_5$ : 8,20 ; H(CH) : 5,97 ; $H(CH_2OH)$ : 4,88 ; $H(CH_3)$ : 1,20 ; $H(CH_2)$ : 3,58.

I.R. (film) 3400 à 3100 m ; 2990 m ; 2960 f ; 2940 m ; 1630 m ; 1600 m ; 1580 f ; 1510 f ; 1450 m ; 1370 m ; 1330 m ; 1250 f ; 1150 m ; 1120 F ; 1060 F ; 1010 f ; 895 m ; 860 m ; 840 m ; 785 f ; 740 m ; 700 f.

Hydroxyméthyl-7 méthyl-4 quinoléine

Ce produit est obtenu de manière analogue à partir de la méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-7.
Huile incolore.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_{11}NO$ | Calc. % | C 76,28 | H 6,40 | N 8,09 |
| | Tr. % | 76,1 | 6,6 | 8,2 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 8,67 ; $H_3$ : 7,17 ; $H_5$ : 7,87 ; $H_6$ : 7,52 ; $H_8$ : 8,03 ; $H(CH_2)$ : 4,85 ; $H(CH_3)$ : 2,61.

I.R. (film) : 3500 à 2800 m ; 1630 f ; 1600 m ; 1580 f ; 1520 f ; 1460 m ; 1430 f ; 1390 f ; 1320 f ; 1260 f ; 1170 m ; 1160 m ; 1090 f ; 1070 F ; 1050 F ; 1000 f ; 995 f ; 860 f ; 850 m ; 790 f ; 740 f.

6 - Formyl-7 diéthoxyméthyl-4 quinoléine

7,8 g du mélange brut provenant de la réduction de l'ester sont mis en solution dans 500 $cm^3$ de toluène sec. On ajoute 180 g de carbonate d'argent sur célite préparé selon FETIZON et GOLFIER (8). On agite vigoureusement et distille azéotropiquement le toluène pour achever le séchage des réactifs, puis le reflux est maintenu jusqu'à disparition de l'alcool. (la réaction est suivie par chromatographie en phase vapeur). On filtre le solide, le lave au toluène et chasse le solvant. On obtient un solide jaune cristallisé (Rdt = 50 %) qu'on peut purifier par chromatographie liquide sur colonne d'alumine activée neutre (éluant $CH_2Cl_2$). Rdt = 70 %.
Solide blanc. F = 67 - 68°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{15}H_{17}NO_3$ | Calc. % | C 69,50 | H 6,56 | N 5,41 |
| | Tr. % | 69,8 | 6,6 | 5,5 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 9,02 ; $H_3$ : 7,78 ; $H_5$ : 8,43 ; $H_6$ : 8,03 ; $H_8$ : 8,57 ; H(CH) : 6,04 ; $H(CH_2)$ : 3,63 ; $H(CH_3)$ : 1,23 ; H(CHO) : 10,23.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2985 m ; 2900 m ; 2820 f ; 2720 f ; 1695 F ; 1595 f ; 1340 m ; 1260 m ; 1200 m ; 1145 m ; 1100 F ; 1040 F ; 1005 f ; 900 m ; 860 f ; 840 f ; 800 m ; 770 f.

7 - Diformyl-4,7 quinoléine

On dissout 500 mg (0,0019 mole) de formyl-7 diéthoxyméthyl-4 quinoléine dans 30 $cm^3$ d'une solution normale d'acide chlorhydrique. On porte une heure au reflux. Après neutralisation, on extrait le dialdéhyde par le chlorure de méthylène. On le purifie par sublimation à 140°C sous 3 mm de mercure. Rdt = 60 % (210 mg). Solide blanc. F = 154 - 155°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7NO_2$ | Calc. % | C 71,35 | H 3,78 | N 7,58 |
| | Tr. % | 71,6 | 4,0 | 7,3 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 9,32 ; $H_3$ : 7,91 ; $H_5$ : 9,14 ; $H_6$ : 8,18 ; $H_8$ : 8,65 ; H(CHO benz.) : 10,27 ; H(CHO pyr.) : 10,53.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3040 f ; 2840 f ; 2740 f ; 1690 F ; 1620 f ; 1590 f ; 1395 f ; 1350 f ; 1265 m ; 1235 e ; 1215 m ; 1145 m ; 1080 f ; 1045 m ; 900 f ; 860 m ; 830 f ; 770 m ; 710 m.

Dérivés de la diformyl-4,7 quinoléine

a) Bis-diéthoxyméthyl-4,7 quinoléine :

1 g de diformyl-4,7 quinoléine est mis en solution dans 20 $cm^3$ d'orthoformiate d'éthyle et 10 $cm^3$ d'une solution 5N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Après reflux pendant huit heures, la solution est neutralisée par $Na_2CO_3$ anhydre puis évaporée. L'huile obtenue est alors éluée sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant $CHCl_3$). Huile incolore.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{19}H_{27}NO_4$ | Calc. % | C 68,47 | H 8,12 | N 4,20 |
| | Tr. % | 68,4 | 8,4 | 4,1 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,97 ; $H_3$ : 7,71 ; $H_5$ : 8,35 ;
$H_6$ : 7,76 ; $H_8$ : 8,28 ; H(CH) : 6,08 et 5,73 ;
$H(CH_2)$ : 3,68 ; $H(CH_3)$ : 1,30.

b) Dérivés cristallisés :

* à partir de la p. anisidine. F = 135°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{25}H_{21}N_3O_2$ | Calc. % | C 75,40 | H 5,25 | N 10,51 |
| | Tr. % | 75,1 | 5,3 | 10,1 |

* à partir de l'hydroxylamine. F = 240°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_9N_3O_2$ | Calc. % | C 61,40 | H 4,18 | N 19,55 |
| | Tr. % | 61,3 | 4,3 | 19,4 |

## B) DIFORMYL-4,6 QUINOLEINE

Les modes opératoires sont identiques à ceux utilisés pour la synthèse des isomères substitués en 4 et 7.

### 1) Formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6

Ce composé est préparé à partir de la méthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6 (18)(19). F = 153°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{12}H_9NO_3$ | Calc. % | C 66,90 | H 4,22 | N 6,60 |
| | Tr. % | 66,7 | 4,3 | 6,3 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 9,23 ; $H_3$ : 7,80 ; $H_5$ : 9,64 ; $H_7$ : 8,38 ; $H_8$ : 8,18 ; H(CHO) : 10,50 ; $H(CH_3)$ : 3,97.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3020 f ; 2960 f ; 2860 f ; 1725 F ; 1705 F ; 1620 f ; 1585 f ; 1500 f ; 1470 f ; 1430 m ; 1360 f ; 1280 F ; 1250 f ; 1210 F ; 1140 f ; 1110 m ; 1065 f ; 1045 m ; 970 m ; 930 f ; 920 f ; 890 f ; 860 m ; 780 f ; 750 m ; 720 f.

## 2 - Diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6

Ce composé est préparé à partir de la formyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6. F = 63°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{16}H_{19}NO_4$ | Calc. % | C 66,40 | H 6,62 | N 4,84 |
| | Tr. % | 66,6 | 6,8 | 4,7 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 8,95 ; $H_3$ : 7,70 ; $H_5$ : 9,00 ; $H_7$ $H_8$ : massif centré à 8,20 ; H(CH) : 6,08 ; $H(CO_2CH_3)$ : 3,97 ; $H(CH_2)$ : 3,66 ; $H(CH_3)$ : 1,26.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2990 m ; 2940 f ; 2900 f ; 1730 F ; 1625 f ; 1600 f ; 1510 f ; 1460 m ; 1370 f ; 1345 f ; 1280 F ; 1255 f ; 1240 f ; 1210 m ; 1180 m ; 1110 F ; 1060 F ; 920 f ; 890 f ; 870 f ; 790 f ; 760 f.

## 3 - Diéthoxyméthyl-4 hydroxyméthyl-6 quinoléine

Le mélange de diéthoxyméthyl-4 hydroxyméthyl-6 quinoléine et de formyl-7 diéthoxyméthyl-4 quinoléine est obtenu à partir de la diéthoxyméthyl-4 quinoléine carboxylate de méthyle-6. Rdt = 50 %.

RMN ($CDCl_3$/TMS) dans l'alcool : $H_2$ : 8,85 ; $H_3$ : 7,65 ; $H_5$ : 8,25 ; $H_7$ : 7,72 ; $H_8$ : 8,10 ; H(CH) : 6,02 ; $H(CH_2OH)$ : 4,90 ; $H(CH_2)$ : 3,58 ; $H(CH_3)$ : 1,28.

4 - Formyl-6 diéthoxyméthyl-4 quinoléine

Ce produit est obtenu à partir de la hydroxyméthyl-6 diéthoxyméthyl-4 quinoléine. Rdt = 70 %. Solide blanc. F = 70 - 72°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{15}H_{17}NO_3$ | Calc. % | C 69,50 | H 6,56 | N 5,41 |
| | Tr. % | 69,4 | 6,7 | 5,2 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 9,04 ; $H_3$ : 7,72 ; $H_5$ : 8,87 ; $H_{7 \text{ et } 8}$ : 2 pics fins à 8,19 ; H(CH) : 6,08 ; $H(CH_2)$ : 3,67 ; $H(CH_3)$ : 1,24 ; H(CHO) : 10,20.

I.R. (film) : 2980 m ; 2920 f ; 2870 f ; 1700 F ; 1620 f ; 1600 f ; 1435 f ; 1340 m ; 1240 f ; 1180 m ; 1135 f ; 1120 F ; 1055 F ; 1020 f ; 900 f ; 885 f ; 865 m ; 840 f ; 770 f.

5 - Diformyl-4,6 quinoléine

On l'obtient de la même façon que la diformyl-4,7 quinoléine à partir de la formyl-6 diéthoxyméthyl-4 quinoléine. Solide blanc. F = 171°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7NO_2$ | Calc. % | C 71,35 | H 3,78 | N 7,58 |
| | Tr. % | 71,3 | 4,1 | 7,3 |

RMN ($CDCl_3$) : $H_2$ : 9,34 ; $H_3$ : 7,93 ; $H_5$ : 9,57 ; $H_7$ $H_8$ : 2 pics fins à 8,30 ; H(CHO benz.) : 10,25 ; H(CHO pyr.) : 10,51.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 2920 f ; 2880 f ; 1690 F ; 1620 f ; 1590 m ; 1350 f ; 1300 f ; 1260 f ; 1230 f ; 1180 m ; 1040 m ; 900 f ; 855 m ; 770 m ; 730 f.

Dérivé obtenu à partir de la p. anisidine. F = 140°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{25}H_{21}N_3O_2$ | Calc. % | C 75,40 | H 5,25 | N 10,51 |
| | Tr. % | 75,7 | 5,3 | 10,3 |

6 - Bis-diéthoxyméthyl-4,6 quinoléine

Ce biacétal est obtenu en partant de la diformyl-4,6 quinoléine. Huile incolore.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{19}H_{27}NO_4$ | Calc. % | C 68,47 ; | H 8,12 | N 4,20 |
| | Tr. % | 68,0 | 7,8 | 4,0 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,88 ; $H_3$ : 7,65 ; $H_5$ : 8,35 ; $H_7$ : 7,80 ; $H_8$ : 8,14 ; H(CH) : 5,67 et 6,06 ; $H(CH_2)$ : 3,62 ; $H(CH_3)$ : 1,25.

I.R. (film) 2980 m ; 2920 m ; 2890 m ; 1595 f ; 1440 f ; 1370 f ; 1330 m ; 1180 f ; 1110 F ; 1055 F ; 1020 e ; 870 m ; 800 f.

## II - ACIDE QUINOLEINE DICARBOXYLIQUE-6,7 ET DERIVES.

1 - Acide quinoléine dicarboxylique-6,7

Dans un autoclave de 500 $cm^3$ on porte vingt heures à 250°C un mélange de 57 g (0,13 mole) de bichromate de sodium dihydraté, 12 g (0,076 mole) de diméthyl-6,7 quinoléine et 115 $cm^3$ d'eau. Ensuite, on filtre le précipité d'hydroxyde chromique puis on concentre le filtrat aux trois quarts. Celui ci est alors acidifié par l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH compris entre 1 et 2. La suspension obtenue est laissée 24 heures au repos puis filtrée. Après séchage, on recueille 8 g de diacide (rendement 50 %). Solide blanc. F = 245°C (litt. 240 - 250°C).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7NO_4$ | Calc. % | C 60,83 | H 3,22 | N 6,44 |
| | Tr. % | 60,30 | 3,2 | 6,3 |

R.M.N. (DMSO) $H_2$ : 6,53 ; $H_3$ : 5,16 ; $H_4$ : 6,03 ; $H_5$ : 5,77 ; $H_8$ : 5,92.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 2800 à 2300 (OH) ; 1700 (C=O).

2 - Anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7

16 g (0,074 mole) d'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 sont portés à reflux pendant une heure dans 100 $cm^3$ d'anhydride acétique. Après refroidissement et repos d'une heure, l'anhydride cristallise. Il est filtré puis séché 48 heures dans un

dessicateur à potasse et acide sulfurique (Rdt = 75 %) On peut purifier l'anhydride obtenu par sublimation (180°C sous 3 mm Hg).
Solide blanc. F = 237 - 238°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_5NO_3$ | Calc. % | C 66,30 | H 2,51 | N 7,03 |
| | Tr. % | 66,3 | 2,7 | 6,9 |

R.M.N. (DMSO) $H_2$ : 6,71 ; $H_3$ : 5,33 ; $H_4$ : 6,25 ; $H_5$ : 6,13 ; $H_8$ : 6,37.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 3080 e ; 3020 f ; 1855 m ; 1775 F ; 1615 f ; 1595 f ; 1510 m ; 1450 m ; 1350 m ; 1280 e ; 1250 F ; 1190 m ; 1145 f ; 1100 f ; 1090 f ; 1035 f ; 935 F ; 900 F ; 820 f ; 790 m ; 740 F.

3 - Dioxo-1,3 dihydro-1,3 pyrrolo [3,4-g] quinoléine (imide de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7)

A deux grammes d'anhydride bien sec sont ajoutés 25 $cm^3$ d'ammoniaque concentré (d = 0,92). Après un court reflux, on évapore le liquide à la flamme. Lorsqu'on a obtenu un solide au fond du ballon, on poursuit le chauffage une demi-heure.
L'imide est préparé de cette manière avec un rendement quantitatif.
Solide blanc. F $>$ 250°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_6N_2O_2$ | Calc. % | C 66,70 | H 3,03 | N 14,10 |
| | Tr. % | 66,5 | 3,1 | 14,4 |

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 2940 m ; 2700 m ; 1770 f ; 1725 F ; 1610 f ; 1510 m ; 1440 f ; 1340 f ; 1310 m ; 1235 f ; 1220 f ; 1160 m ; 1140 m ; 1050 m ; 1030 m ; 920 f ; 820 e ; 810 m ; 785 m ; 755 m ; 745 m.

4 - Dioxo-1,3 dihydro-1,3 méthyl-2 pyrrolo [3,4-g] quinoléine

On met en suspension 1 g d'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 dans 50 $cm^3$ d'une solution à 10 % de méthylamine dans le benzène. On porte lentement à reflux. On laisse le reflux quatre heures. Après filtration à chaud, on refroidit le filtrat. Le précipité blanc obtenu collecté est le dioxo-1,3 dihydro-1,3 méthyl-2 pyrrolo [3,4-g] quinoléine (Rendement quantitatif).
Solide blanc. F = 228°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{12}H_8N_2O_2$ | Calc. % | C 67,85 | H 3,77 | N 13,20 |
| | Tr. % | 67,9 | 3,8 | 13,0 |

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3020 m ; 1770 e ; 1700 F ; 1610 f ; 1600 f ; 1510 f ; 1435 m ; 1400 f ; 1380 m ; 1350 f ; 1255 m ; 1150 f ; 1100 m ; 1040 f ; 1000 m ; 950 f ; 920 f ; 820 f ; 790 m ; 750 m.

5 - Quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7

On ajoute goutte à goutte en une demi-heure 90 g d'acide sulfurique concentré sur une suspension de 30 g (0,138 mole) d'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 dans 90 $cm^3$ d'alcool méthylique.

Après agitation pendant une heure à reflux, la solution obtenue est versée dans 400 $cm^3$ de chlorure de méthylène, puis

neutralisée par addition de carbonate de sodium. Le précipité de sulfate de sodium est filtré et lavé par 100 $cm^3$ de $CH_2Cl_2$. La phase organique est séparée par décantation, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Le diester obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol. (Rdt = 75 %). Solide blanc. F = 104°C (litt. 104 - 105°C).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{13}H_{11}NO_4$ | Calc. % | C 63,61 | H 4,37 | N 5,93 |
| | Tr. % | 63,7 | 4,5 | 5,7 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 9,03 ; $H_3$ : 7,51 ; $H_4$ : 8,22 ; $H_5$ : 8,25 ; $H_8$ : 8,44 ; $H(CH_3)$ : 3,95 et 3,97.

RMN (DMSO) $H_2$ : 6,59 ; $H_3$ : 5,21 ; $H_4$ : 6,08 ; $H_5$ : 5,82 ; $H_8$ : 5,98 ; $H(CH_3)$ : 1,38.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 3010 f ; 2950 m ; 1720 F ; 1620 f ; 1600 f ; 1565 f ; 1450 m ; 1440 m ; 1340 f ; 1280 F ; 1210 F ; 1130 m ; 1050 m ; 1030 f ; 955 f ; 930 f ; 915 f ; 850 f ; 810 f ; 800 m ; 780 m.

## 6 - Quinoléine dicarboxylate d'éthyle-6,7

Le mode opératoire est identique au précédent. L'alcool méthylique est remplacé par l'alcool éthylique. (Rdt = 75 %). Solide blanc. F = 71°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{15}H_{15}NO_4$ | Calc. % | C 65,90 | H 5,49 | N 5,12 |
| | Tr. % | 66,0 | 5,6 | 5,0 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,98 ; $H_3$ : 7,47 ; $H_4$ : 8,17 ; $H_5$ : 8,20 ; $H_8$ : 8,42 ; $H(CH_2)$ : 4,45 ; $H(CH_3)$ : 1,40.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 2990 m ; 2900 f ; 1730 F ; 1710 F ; 1630 f ; 1600 f ; 1480 f ; 1440 m ; 1370 f ; 1330 f ; 1280 F ; 1210 m ; 1130 m ; 1110 m ; 1050 m ; 1020 e ; 930 m ; 870 f ; 800 m ; 790 m ; 770 f ; 695 f.

## 7 - Alcoolyse de l'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7

Dans un ballon de 100 ml on porte à reflux un mélange de 1,5 g (0,0075 mole) d'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 et 50 ml d'éthanol absolu pendant quatre heures. Après évaporation du solvant on obtient un solide blanc, mélange de l'acide quinoléine carboxylate d'éthyle-6 carboxylique-7 et de l'acide quinoléine carboxylate d'éthyle-7 carboxylique-6.

| Analyse $C_{13}H_{11}NO_4$ | Calc. % | C 63,70 | H 4,48 | N 5,73 |
|---|---|---|---|---|
| | Tr. % | 63,8 | 4,7 | 5,9 |

RMN (DMSO) $H_2$ : 6,55 ; $H_3$ : 5,19 ; $H_4$ : 6,05 ; $H_5$ et $H_8$ : 5,72 5,84 5,86 et 5,98 ; $H(CH_2)$ : 1,84 ; $H(CH_3)$ : -1,17.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 2980 f ; 2500 à 2300 m ; 1710 F ; 1620 f ; 1435 m ; 1260 F ; 1185 F ; 1120 F ; 1030 m ; 770 m.

Remarque : en RMN, les quatre signaux des protons $H_5$ et $H_8$ ont des intentensités égales.

## III - DIHYDROXYMETHYL-6,7 QUINOLEINE ET DERIVES DES FURO [3,4-g] ET PYRROLO [3,4-g] QUINOLEINE.

## A) REDUCTION DE LA QUINOLEINE DICARBOXYLATE DE METHYLE-6,7

### 1 - Par l'hydrure de diisobutylaluminium

Dans un ballon de 250 $cm^3$ muni d'une agitation efficace,de gardes séchantes et d'un thermomètre à alcool, on porte en solution 2 g de diester dans 100 $cm^3$ de toluène sec. Le mélange est refroidi à la température désirée. On ajoute alors lentement l'hydrure de diisobutylaluminium. La réaction est suivie par chromatographie en phase vapeur, la disparition du diester mesurant le degré d'avancement de la réaction. La solution est hydrolysée par un mélange eau/THF 1/1 en maintenant la température à -70°C. Après retour à la température ambiante, la solution est filtrée. Le solide est extrait une fois avec 50 $cm^3$ de toluène chaud puis trois fois 80 $cm^3$ de THF bouillant. Les extraits sont rassemblés et évaporés. Le produit obtenu est alors analysé par RMN et IR.

### 2 - Par l'hydrure de sodium aluminium

Dans un ballon de 250 $cm^3$ muni d'une agitation efficace, d'un thermomètre à alcool et de gardes séchantes, on porte en solution 2 g de diester dans 100 $cm^3$ de THF sec. Le mélange est refroidi à la température désirée. La quantité d'hydrure de sodium aluminium pesée est introduite en une seule fois dans la solution. La suite des opérations est analogue à celle utilisée pour la réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium.
La mise en suspension de l'hydrure de sodium aluminium dans du THF sec avant utilisation n'entraîne aucune modification de sa réactivité.

3- Par l'hydrure de lithium aluminium

Même mode opératoire que précédemment.
On prépare par ces différentes méthodes la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine. Le dialcool n'a pu être purifié (produit hygroscopique).

RMN (DMSO) $H_2$ : 6,35 ; $H_3$ : 4,95 ; $H_4$ : 5,83 ; $H_5$ : 5,44 ; $H_8$ : 5,55 ; $H(CH_2)$ : 2,24.

I.R. (film) $cm^{-1}$ 3500 à 2500 F ; 2820 e ; 1630 f ; 1595 m ; 1575 m ; 1490 m ; 1450 m ; 1385 m ; 1325 m ; 1255 f ; 1170 f ; 1140 f ; 1100 F ; 1050 m ; 1020 m ; 935 f ; 890 m ; 850 f ; 805 f ; 780 m ; 770 m.

Il a été caractérisé par réaction avec le chlorure de benzoyle.

Action du chlorure de benzoyle sur la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine :

1 g de dialcool brut est repris dans 20 ml de soude 5 %. On ajoute lentement 2 ml de chlorure de benzoyle distillé sous agitation violente tout en vérifiant que la solution reste constamment alcaline.
On laisse reposer deux jours, puis on filtre le dérivé formé, on le

lave à l'eau jusqu'à neutralité.
(l'ester est recristallisé dans l'alcool éthylique). Solide blanc.
F = 147°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{25}H_{19}NO_4$ | Calc. % | C 75,55 | H 4,82 | N 3,52 |
| | Tr. % | 75,4 | 4,8 | 3,6 |

RMN (DMSO) : $H_2$ : 8,90 ; 2 massifs 8,1 (7H) et 7,4 (7H) ; $H(CH_2)$ : 5,67 et 5,72.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3060 f ; 3030 f ; 1720 F ; 1630 f ; 1600 f ; 1560 f ; 1490 f ; 1450 m ; 1390 f ; 1320 m ; 1280 F ; 1175 f ; 1120 F ; 1070 f ; 1030 f ; 960 f ; 910 e ; 890 f ; 880 f ; 870 f ; 770 f ; 710 F ; 685 f.

## B) OXYDATION DE LA DIHYDROXYMETHYL-6,7 QUINOLEINE : OBTENTION DES OXO DIHYDRO FURO [3,4 -g] QUINOLEINES

### 1 - Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine par $Ag_2CO_3$

4 g de dialcool brut sont mis en suspension dans 800 $cm^3$ de toluène. Après distillation de 300 $cm^3$ de toluène, on ajoute 200 g de carbonate d'argent sur célite préparé selon FETIZON et GOLFIER (16). On agite vigoureusement et on distille azéotropiquement le toluène pour achever le séchage des réactifs et éliminer l'eau formée. Le reflux est maintenu trois heures. Après filtration, la solution évaporée donne un solide jaune, mélange des deux lactones. Par recristallisations successives dans le benzène, on sépare un isomère : l'oxo-3 dihydro-1,3 furo [3,4-g] quinoléine. Solide blanc. F = 247°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7NO_2$ | Calc. % | C 71,30 | H 3,79 | N 7,57 |
| | Tr. % | 71,3 | 4,0 | 7,4 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_6$ : 9,07 ; $H_7$ : 7,57 ; $H_8$ : 8,30 ; $H_9$ : 7,93 ; $H_4$ : 8,74 ; $H(CH_2)$ : 5,52.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2950 f ; 2940 e ; 1765 F ; 1635 f ; 1600 f ; 1580 f ; 1495 f ; 1460 f ; 1430 f ; 1350 f ; 1330 m ; 1225 f ; 1170 m ; 1135 f ; 1120 f ; 1040 m ; 1020 m ; 995 m ; 920 f ; 890 m ; 810 f ; 790 m ; 780 e.

2 - Oxydation de la dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine par $MnO_2$

1 g de dihydroxyméthyl-6,7 quinoléine est mis en solution dans 50 $cm^3$ de THF. On ajoute 5 g de dioxyde de manganèse préparé selon J. ATTENBURROW et COLL (17).
Le mélange est agité violemment trois heures à l'abri de la lumière. Après filtration et évaporation du solvant, on récupère un solide jaune, mélange en proportions équivalentes des lactones déjà obtenues lors de l'oxydation avec $Ag_2CO_3$.

## C) OBTENTION DE LA DIHYDRO-1,3 METHYL-2 PYRROLO [3,4-g] QUINOLEINE

### 1 - Bis-chlorométhyl-6,7 quinoléine

Le produit de réduction de 3 g de quinoléine dicarboxylate de méthyle-6,7 en dialcool est porté à reflux dans 50 $cm^3$ de chlorure de thionyle fraîchement distillé pendant 1 heure 30. Après évaporation de $SOCl_2$ et séchage une nuit sur dessicateur à potasse, la bis-chlorométhyl-6,7 quinoléine est purifiée par passage sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant $CHCl_3$). On obtient un solide cristallisé jaune de pureté suffisante.

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,92 ; $H_3$ : 7,41 ; $H_4$ : 8,13 ; $H_5$ : 7,86 ; $H_8$ : 8,17 ; $H(CH_2)$ : 4,93.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 3010 f ; 2960 f ; 2900 f ; 1620 f ; 1590 f ; 1560 f ; 1495 f ; 1440 m ; 1380 f ; 1340 f ; 1320 f ; 1270 e ; 1260 m ; 1170 f ; 1145 f ; 1125 f ; 1085 f ; 1020 f ; 925 f ; 910 f ; 895 f ; 815 f ; 795 f ; 775 m ; 750 m ; 695 m.

## 2 - Dihydro-1,3 méthyl-2 pyrrolo [3,4-g] quinoléine

1 g de bis-chlorométhyl-6,7 quinoléine est repris dans 100 $cm^3$ de chlorure de méthylène et placé sous atmosphère inerte. La solution est refroidie à -20°C. On introduit alors lentement 30 $cm^3$ d'une solution à 30 % de méthylamine dans l'alcool méthylique. La solution est placée une heure à -20°C puis on laisse remonter la température jusqu'à 20°C. On laisse reposer 24 heures. On évapore le solvant. L'huile obtenue cristallise lentement. Elle est purifiée par passage sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant $CH_2Cl_2$). Il est nécessaire d'opérer toujours en atmosphère inerte dès que le produit formé n'est plus en solution diluée.

On peut purifier le solide obtenu en le subliment deux fois sous atmosphère d'azote (140°C sous 2 mm Hg), le doigt du sublimeur étant refroidi par une circulation d'acétone à -20°C. On obtient un solide blanc jaunissant rapidement à l'air, très hygroscopique. F = 70 - 73°C.

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_6$ : 8,81 ; $H_7$ : 7,29 ; $H_8$ : 8,07 ; $H_9$ : 7,55 ; $H_4$ : 7,86 ; $H(CH_3)$ : 2,61 ; $H(CH_2)$ : 4,0.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 2960 m ; 2900 e ; 2840 f ; 2790 m ; 1595 f ; 1575 f ; 1485 m ; 1460 m ; 1330 f ; 1320 m ; 1260 f ; 1205 f ; 1150 f ; 1130 f ; 1120 f ; 1030 f ; 900 f ; 880 f ; 860 F ; 805 f ; 780 f.

# IV - OXYDATION DE LA DIMETHYL-6,7 QUINOLEINE PAR L'ANHYDRIDE SELENIEUX.

## A) OXYDATION DE LA DIMETHYLE-6,7 QUINOLEINE

### 1 - Diformyl-6,7 quinoléine

A 10 g (0,0164 mole) de diméthyl-6,7 quinoléine en solution dans 100 $cm^3$ de xylène au reflux, on ajoute de l'anhydride sélénieux (fraîchement préparé) par petites fractions jusqu'à disparition complète de la diméthylquinoléine (la réaction est suivie par chromatographie en phase vapeur). On filtre à chaud le sélénium formé, puis on met à sec le filtrat. On sépare ensuite les monoformyl monométhyl quinoléine de la diformyl quinoléine par extraction du produit brut porté en suspension dans 10 $cm^3$ d'eau par quatre fois 40 $cm^3$ d'éther de pétrole chaud puis 40 $cm^3$ de chlorure de méthylène.
L'évaporation de la phase aqueuse donne une faible quantité d'un solide blanc contenant 80 % de diformyl-6,7 quinoléine.
Celle-ci est purifiée par chromatographie préparative en phase gazeuse.
Solide blanc. F = 176-177°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7NO_2$ | Calc. % | C 71,30 | H 3,78 | N 7,58 |
| | Tr. % | 71,3 | 3,8 | 7,4 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 9,15 ; $H_3$ : 7,63 ; $H_4$ : 8,38 ; $H_5$ : 8,47 ; $H_8$ : 8,66 ; H(CHO) : 10,59 et 10,73.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3070 f ; 3005 f ; 2870 f ; 1690 F ; 1615 f ; 1490 f ; 1450 m ; 1335 f ; 1260 m ; 1250 m ; 1210 f ; 1165 m ; 1145 f ; 1095 f ; 930 f ; 915 m ; 855 m ; 800 f ; 775 m ; 745 f.

## 2 - Méthyl-6 formyl-7 et méthyl-7 formyl-6 quinoléines

Les phases organiques provenant de la séparation de la diformyl-6,7 quinoléine sont rassemblées et évaporées pour donner un mélange des deux monoformyl monométhyl quinoléines.
Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol jusqu'à point de fusion constant (Rdt = 2,5 g en méthyl-6 formyl-7 quinoléine).
Solide blanc. F = 121°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_9NO$ | Calc. % | C 77,20 | H 5,27 | N 8,20 |
| | Tr. % | 77,1 | 5,4 | 8,3 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 8,94 ; $H_3$ : 7,47 ; $H_4$ : 8,10 ; $H_5$ : 7,61 ; $H_8$ : 8,48 ; H(CHO) : 10,33 ; $H(CH_3)$ : 2,78.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3020 f ; 2960 f ; 2920 f ; 2840 f ; 2740 f ; 1690 F ; 1620 f ; 1590 f ; 1560 f ; 1480 f ; 1455 f ; 1430 m ; 1390 f ; 1365 f ; 1330 f ; 1320 e ; 1260 f ; 1235 f ; 1160 m ; 1145 f ; 1095 m ; 1035 f ; 1020 f ; 1005 f ; 980 f ; 920 m ; 880 m ; 810 f ; 795 f ; 770 m.

## B) ACETALISATION DU MELANGE REACTIONNEL

### 1 - Formation d'acétals éthyliques

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant on introduit 40 $cm^3$ d'orthoformiate d'éthyle, 12 $cm^3$ d'une solution 5 N d'acide chlorhydrique dans l'éthanol absolu et 3 g du produit brut obtenu par oxydation de la diméthyl-6,7 quinoléine par l'anhydride sélénieux. Après refroidissement, on neutralise par $Na_2CO_3$ anhydre, puis on évapore la solvant. L'huile obtenue est filtrée sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant $CH_2Cl_2$).

Par chromatographie préparative en phase vapeur du produit obtenu, on sépare la bis-diéthoxyméthyl-6,7 quinoléine d'un mélange de méthyl-6 diéthoxyméthyl-7 et de méthyl-7 diéthoxyméthyl-6 quinoléines.

* bis-diéthoxyméthyl-6,7 quinoléine : huile

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Anslyse $C_{19}H_{27}NO_4$ | Calc. % | C 68,47 | H 8,12 | N 4,20 |
| | Tr. % | 68,5 | 8,0 | 4,2 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 8,88 ; $H_3$ : 7,37 ; $H_4$ : 8,16 ; $H_5$ : 8,11 ; $H_8$ : 8,36 ; H(CH) : 5,97 et 6,05 ; $H(CH_2)$ : 3,63 ; $H(CH_3)$ : 1,24.

I.R. (film) $cm^{-1}$ : 2980 m ; 2940 m ; 2890 m ; 1630 f ; 1605 f ; 1570 f ; 1480 f ; 1450 m ; 1380 m ; 1340 m ; 1170 m ; 1120 F ; 1070 F ; 1050 F ; 950 f ; 920 m ; 805 f ; 780 f.

2 - Formation d'acétals glycoliques

Dans un ballon de 100 $cm^3$ muni d'un dispositif de distillation azéotropique, on met en solution dans 50 $cm^3$ du benzène, 1,5 g d'éthylène glycol, 0,2 g d'acide paratoluènesulfonique et 2,3 g du produit brut obtenu par oxydation de la diméthyl-6,7 quinoléine par l'anhydride sélénieux. On porte à reflux 24 heures. Après évaporation du solvant, on purifie l'huile obtenue par filtration sur une colonne d'alumine activée neutre (éluant $CH_2Cl_2$).

Spectre RMN du mélange : H(CH acétal) : 6,48 ; 6,42 ; 6,11 et 6,05.

Par chromatographie préparative en phase vapeur du produit obtenu, on sépare le bisacétal du mélange des monoacétals.

* bisacétal :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{15}H_{15}NO_4$ | Calc. % | C 65,90 | H 5,48 | N 5,12 |
| | Tr. % | 65,8 | 5,5 | 5,0 |

I.R. (film) $cm^{-1}$ : 2960 m ; 2890 m ; 1640 f ; 1605 f ; 1580 f ; 1450 f ; 1405 m ; 1370 e ; 1230 f ; 1180 f ; 1160 F ; 1130 F ; 1100 F ; 1065 F ; 1040 F ; 980 f ; 950 F ; 910 F ; 810 f ; 785 m.

De la même manière, on prépare l'acétal glycolique de la méthyl-6 formyl-7 quinoléine.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{13}H_{13}NO_2$ | Calc. % | C 72,60 | H 6,05 | N 6,51 |
| | Tr. % | 72,5 | 6,3 | 6,4 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,84 ; $H_3$ : 7,29 ; $H_4$ : 7,97 ; $H_5$ : 7,51 ; $H_8$ : 8,27 ; $H(CH_3)$ $H(CH_2)$ massif centré à 4,07 ; H(CH) : 6,11.

I.R. (film) $cm^{-1}$ 2960 f ; 2880 m ; 1625 f ; 1590 f ; 1560 f ; 1485 f ; 1440 f ; 1390 f ; 1220 f ; 1175 m ; 1150 e ; 1120 m ; 1070 m ; 1030 e ; 970 f ; 950 m ; 910 m ; 880 e ; 860 e ; 800 f ; 780 m.

* méthyl-6 diéthoxyméthyl-7 quinoléine :

Ce produit est préparé à partir de la formyl-7 méthyl-6 quinoléine.

| Analyse $C_{15}H_{19}NO_2$ | Calc. % | C 73,50 | H 7,75 | N 5,72 |
|---|---|---|---|---|
| | Tr. % | 73,6 | 7,9 | 5,7 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_2$ : 8,84 ; $H_3$ : 7,32 ; $H_4$ : 8,03 ; $H_5$ : 7,55 ; $H_8$ : 8,32 ; H(CH) : 5,69 ; $H(CH_2)$ : 3,63 ; $H(CH_3$ acétal) : 1,26 ; $H(CH_3)$ : 2,59.

## C) IDENTIFICATION DES METHYL FORMYL QUINOLEINES

### 1 - Acide méthyl-6 quinoléine carboxylique-7

Une solution de 3 g (0,0175 mole) de nitrate d'argent dans 17,5 $cm^3$ d'eau distillée est traitée dans un bécher de 50 $cm^3$ sous agitation par une solution de 0,77 g de soude à 97 % dans 7 $cm^3$ d'eau distillée. Après agitation pendant cinq minutes, on filtre sur Büchner l'oxyde d'argent formé et on le lave jusqu'à disparition du nitrate.

Le précipité est transvasé dans un bécher de 100 ml contenant 35 ml d'eau. On ajoute 3,6 g de soude en pastilles sous vigoureuse agitation. On porte la suspension obtenue à 50°C. On ajoute alors par petites fractions 3 g (0,0175 mole) de méthyl-6 formyl-7 quinoléine. Le mélange est maintenu ensuite une heure à 50°C sous agitation violente. Le précipité brun d'argent formé est filtré et lavé par 10 $cm^3$ d'eau. Le filtrat obtenu est acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 4. On filtre le précipité blanc et on le lave par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Rdt = 52 % (1,7 g).
Solide blanc. F = 235°C (décomposition).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_9NO_2$ | Calc. % | C 70,60 | H 4,81 | N 7,48 |
| | Tr. % | 71,1 | 4,8 | 7,3 |

RMN (DMSO) : $H_2$ : 6,40 ; $H_3$ : 5,02 ; $H_4$ : 5,77 ; $H_5$ : 5,28 ; $H_8$ : 5,94 ; $H(CH_3)$ : 0,15.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2960 f ; 2900 f ; 2900 à 2250 m ; 1690 m ; 1590 f ; 1570 f ; 1490 f ; 1425 f ; 1375 f ; 1325 f ; 1280 m ; 1200 m ; 1130 m ; 1030 f ; 925 f ; 910 f ; 870 f ; 825 f ; 795 f ; 780 f ; 755 f ; 720 f.

## 2 - Méthyl-6 quinoléine carboxylate de méthyle-7

A une suspension de 1,1 g (0,0059 mole) d'acide méthyl-6 quinoléine carboxylique-7 dans 25 $cm^3$ de méthanol, on ajoute lentement 10 g d'acide sulfurique concentré. On porte le mélange au relfux pendant trois heures. Après neutralisation par du carbonate de sodium, on extrait l'ester formé par le chlorure de méthylène. Par évaporation du solvant on obtient 800 mg (Rdt = 70 %) d'un solide jaune pâle (purification par passage sur $Al_2O_3$ activée neutre) éluant $CHCl_3$.
Solide blanc. F = 69°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{12}H_{11}NO_2$ | Calc. % | C 71,70 | H 5,47 | N 6,97 |
| | Tr. % | 71,6 | 5,5 | 7,2 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_2$ : 8,93 ; $H_3$ : 7,45 ; $H_4$ : 8,12 ; $H_5$ : 7,63 ; $H_8$ : 8,68 ; $H(CH_3)$ : 2,73 ; $H(CO_2CH_3)$ : 3,96.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 2940 f ; 1720 F ; 1595 f ; 1555 f ; 1490 f ; 1460 f ; 1440 m ; 1380 f ; 1320 f ; 1280 F ; 1260 e ; 1245 f ; 1220 f ; 1200 F ; 1130 m ; 1065 F ; 1030 f ; 950 f ; 920 f ; 910 f ; 805 f ; 790 m ; 770 f ; 725 f.

3 - Décarboxylation de l'acide méthyl-6 quinoléine carboxylique-7

A 0,57 g (0,003 mole) d'acide méthyl-6 quinoléine carboxylique-7 en suspension dans 15 $cm^3$ d'eau distillée, on ajoute lentement sous agitation jusqu'à dissolution totale, une solution de soude (1 g dans 80 $cm^3$). On introduit alors une solution de 0,7 g (0,004 mole) de nitrate d'argent dans 10 $cm^3$ d'eau distillée. Après filtration et lavage abondant, le sel d'argent formé est séché 24 heures au dessicateur.

On introduit ce solide dans un appareil à sublimer de 100 $cm^3$ balayé par un léger courant d'hydrogène, le doigt du sublimeur étant refroidi par une circulation d'acétone à -40°C. Par chauffage au bain métallique à 250°C sous 3 mm Hg, on observe la condensation sur la paroi froide d'un solide huileux brun clair.
On obtient ainsi 125 mg de méthyl-6 quinoléine identifié par son spectre de R.M.N.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{10}H_9N$ | Calc. % | C 83,88 | H 6,34 | N 9,78 |
| | Tr. % | 83,9 | 6,4 | 9,7 |

# V - PYRIDO [2,3-f] PHTALAZINE ET DERIVES.

1 - Pyrido (2,3-f) phtalazine

A 350 mg (0,0019 mole) de diformyl-6,7 quinoléine dissous à  dans le minimum d'alcool, on ajoute goutte à goutte 100 mg (0,002 mole) d'hydrazine hydratée à froid. On laisse une demi-heure au repos puis on évapore l'alcool. Le produit brut obtenu est porté en solution dans le toluène chaud. Après filtration à chaud, on purifie le filtrat par chromatographie liquide sur colonne d'alumine activée neutre (éluant $CH_2Cl_2$).
Le solide récupéré est purifié par sublimation à 160°C sous 3 mm de mercure.
Solide blanc. F = 223 - 224°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7N_3$ | Calc. % | C 72,93 | H 3,87 | N 23,20 |
| | Tr. % | 73,0 | 4,0 | 23,0 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_1$ $H_4$ : 9,70 ; $H_5$ : 8,78 ; $H_7$ : 9,18 ; $H_8$ : 7,59 ; $H_9$ : 8,47 ; $H_{10}$ : 8,55.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3040 f ; 3020 f ; 1620 e ; 1610 f ; 1570 f ; 1520 f ; 1440 m ; 1350 m ; 1280 f ; 1260 f ; 1150 f ; 1110 f ; 940 m ; 930 e ; 895 m ; 875 m ; 800 f ; 785 f ; 760 f ; 655 m.

## 2 - Dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

1ère méthode :

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation efficace, on porte 1 g (0,0037 mole) de quinoléine dicarboxylate d'éthyle-6,7 en solution dans 20 ml d'éthanol à reflux ; on ajoute alors goutte à goutte une solution de 550 mg d'hydrazine hydratée (0,011 mole) dans 5 ml d'éthanol. Après deux heures de reflux et douze heures de repos, la solution est filtrée. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol chaud puis repris dans l'eau bouillante. On acidifie par l'acide chlorhydrique concentré introduit goutte à goutte à chaud. Après filtration, lavage et séchage, on obtient 600 mg de dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine. Ce produit peut être purifié par redissolution sous forme de sel dans l'ammoniaque dilué et repricipitation par HCl.

Solide blanc jaune. F = 335 - 338°C.

2ème méthode :

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation efficace, on dissout 7 g (0,035 mole) d'anhydride de l'acide quinoléine carboxylique-6,7 dans 50 ml d'acide acétique glacial, puis on ajoute goutte à goutte 4 g (0,08 mole) d'hydrazine hydratée. Après deux heures de reflux et refroidissemnt on filtre le solide formé et on le lave avec de l'éthanol puis avec de l'éther. 6 g d'hydrazide cyclique sont ainsi obtenus (même mode de purification).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_7N_3O_2$ | Calc. % | C 61,9 | H 3,29 | N 19,7 |
| | Tr. % | 61,4 | 3,2 | 19,5 |

RMN (DMSO) : $H_5$ : 6,28 ; $H_7$ : 6,63 ; $H_8$ : 5,20 ; $H_9$ : 6,2 ; $H_{10}$ : 6,14.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : Massif 3400 à 2700 ; 1670 F ; 1620 m ; 1500 m ; 1480 m ; 1390 m ; 1320 F ; 1120 m ; 1180 m ; 1080 m ; 920 m ; 820 m ; 780 f ; 680 m ; 705 f.

### 3 - Dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

On introduit 4 g (0,0187 mole) de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido [2,3-f] phtalazine, 4 g de lutidine-2,4 et 50 ml d'oxychlorure de phosphore fraîchement redistillé dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'une garde séchante. On chauffe au reflux de $POCl_3$ jusqu'à ce que la solution devienne limpide et marron (1/2 à 1 heure).

Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu pâteux est repris avec de la glace finement broyée de façon que la température ne dépasse pas 5°C. Le précipité filtré, lavé est séché puis repris par du chloroforme pour éliminer le produit dihydroxylé n'ayant pas réagi. La solution chloroformique évaporée donne un solide que l'on peut purifier par sublimation (3 mm Hg/190°C).

F = 230°C. Rdt = 50 %.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_5N_3Cl_3$ | Calc. % | C 52,81 | H 2,00 | N 16,8 |
| | Tr. % | 52,5 | 2,1 | 17,0 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_5$ : 9,15 ; $H_7$ : 9,28 ; $H_8$ : 7,72 ; $H_9$ : 8,56 ; $H_{10}$ : 8,91.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 3060 f ; 1620 f ; 1605 f ; 1550 f ; 1520 f ; 1500 e ; 1440 f ; 1405 m ; 1380 m ; 1335 f ; 1295 e ; 1270 F ; 1260 e ; 1180 m ; 1130 m ; 975 m ; 965 e ; 910 e ; 900 m ; 890 e ; 800 f ; 770 f ; 760 f ; 705 f ; 665 m.

## 4 - Diméthoxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

On porte, par portion, 0,6 g (0,026 mole) de sodium dans 4 ml de méthanol. Lorsque tout le sodium a réagi, on ajoute 400 mg (0,0016 mole) de dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine. Après une heure de reflux, l'alcool est évaporé. L'huile obtenue est reprise par du chloroforme et filtrée sur alumine activée neutre. L'opération est répétée plusieurs fois jusqu'à obtention d'un produit pur.

Solide blanc. F = 192°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_{11}N_3O_2$ | Calc. % | C 60,8 | H 5,07 | N 19,3 |
| | Tr. % | 61,1 | 5,0 | 19,1 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_5$ : 8,82 ; $H_7$ : 9,10 ; $H_8$ : 7,51 ; $H_9$ : 8,36 ; $H_{10}$ : 8,54 ; $H(CH_3)$ : 4,23.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3060 f ; 3010 f ; 3000 f ; 2940 f ; 1650 f ; 1630 f ; 1610 m ; 1550 m ; 1465 F ; 1455 F ; 1360 F ; 1330 m ; 1210 m ; 1200 m ; 1145 m ; 1080 f ; 1065 m ; 1030 f ; 985 m ; 930 f ; 905 m ; 805 f ; 795 f ; 780 m ; 730 f ; 700 m ; 685 m.

## 5 - Diphénoxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

Dans un ballon de 100 $cm^3$ on ajoute à 10 g de phénol redistillé, 250 mg d'amidure de sodium (0,06 mole) puis 500 mg de dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine (0,002 mole).

Le mélange est porté trois heures à 140°C, puis coulé dans 25 $cm^3$ d'une solution de soude à 40 %. On ajoute alors 75 $cm^3$ d'une solution d'eau et le précipité filtré est lavé à l'eau jusqu'à neutralité. Après filtration sur alumine activée neutre (éluant $CHCl_3$), le produit est sublimé à 220°C sous 3 mm de mercure. Solide blanc. F = 252°C. Rdt = 60 %.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{23}H_{15}N_3O_2$ | Calc. % | C 75,60 | H 4,14 | N 11,50 |
| | Tr. % | 75,4 | 4,3 | 11,6 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_5$ : 9,20 ; $H_7$ : 9,18 ; $H_8$ : 7,60 ; $H_9$ : 8,48 ; $H_{10}$ : 8,92 ; $H(OC_6H_5)$ : massif centré à 7,35.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3050 f ; 1610 f ; 1600 m ; 1555 f ; 1500 m ; 1455 m ; 1435 m ; 1370 F ; 1360 F ; 1330 f ; 1230 F ; 1220 F ; 1075 f ; 1060 f ; 1030 f ; 910 m ; 850 f ; 825 m ; 780 f ; 745 m ; 735 m ; 700 m ; 675 f.

6 - Diméthyl-2,3 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

A 400 mg (0,002 mole) d'anhydride de l'acide quinoléine dicarboxylique-6,7 on ajoute une solution de 1 g d'acétate de sodium dans 5 ml d'acide acétique puis 400 mg de chlorhydrate de N N' diméthylhydrazine (0,0059 mole).
On chauffe à reflux trois heures. L'évaporation du solvant conduit à un solide rouge repris dans une solution aqueuse d'acétate de sodium puis extrait par du chloroforme. Après séchage sur sulfate de magnésium de la phase organique, on évapore le solvant. On obtient un solide jaune pâle, recristallisé dans l'alcool éthylique.
F = 255°C. Rdt = 50 %.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{13}H_{11}N_3O_2$ | Calc. % | C 64,7 | H 4,56 | N 17,40 |
| | Tr. % | 64,4 | 4,9 | 17,5 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) $H_5$ : 9,03 ; $H_7$ : 9,11 ; $H_8$ : 7,57 ; $H_9$ : 8,38 : $H_{10}$ : 8,79 ; $H(CH_3)$ : 3,77.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ 3060 f ; 2960 e ; 1655 F , 1635 F ; 1610 e ; 1570 e ; 1500 m ; 1450 m ; 1385 m ; 1340 f ; 1290 m ; 1230 m ; 1185 f ; 1120 f ; 1040 f ; 990 f ; 935 m ; 825 m ; 800 m ; 790 m ; 740 m.

## 7 - Hydrolyse de la dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

On porte à reflux une suspension de 1 g (0,004 mole) de dichloro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine dans 25 ml d'une solution de soude à 2 %. La solution obtenue est traitée par le charbon actif puis filtrée à chaud.

Par acidification à froid par HCl 2N sous agitation, on obtient un fin précipité, mélange de chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 et chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 pyrido [2,3-f] phtalazines.

Les essais de séparation classiques des deux isomères n'ont pas donné de bons résultats.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{11}H_6N_3OCl$ | Calc. % | C 57,14 | H 2,64 | N 18,18 |
| | Tr. % | 57,3 | 2,5 | 17,8 |

RMN (DMSO) : $H_7$ : 6,65 ; $H_8$ : 5,25 ; $H_9$ : 6,20 ; $H_5$ et $H_{10}$ : quatre pics d'égale intensité à 5,93 ; 6,14 ; 6,28 ; 6,45.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 3400 à 2700 (NH et OH)
1680 (C=O)

## 8 - Acétylation de la dihydro-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine

5 g de dihydroxy-1,4 pyrido [2,3-f] phtalazine sont portés au reflux dans la quantité minimum d'anhydride acétique pour avoir dissolution complète à chaud.

Après deux heures de reflux, la solution est filtrée à chaud. Le précipité obtenu après refroidissement est recristallisé dans l'anhydride acétique et séché sous vide phosphorique.

On obtient ainsi un mélange des deux dérivés N et O-acétylés.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Analyse $C_{15}H_{11}N_3O_4$ | Calc. % | C 60,61 | H 3,78 | N 14,14 |
| | Tr. % | 60,2 | 3,9 | 14,3 |

RMN ($CDCl_3$/TMS) : $H_5$ et $H_{10}$ : quatre signaux à 8,15 ; 8,50 ; 9,0 ; 9,25.

$H(NCOCH_3)$ : 2,76 ; $H(OCOCH_3)$ : 2,52.

I.R. (KBr) $cm^{-1}$ : 1770 F ; 1690 F ; 1720 F (C=O).

## BIBLIOGRAPHIE


1 - Muvaffak Seyhan Rev. Faculté Sci. Univ. Istambul, 1951, 16A, 252. Chem. Abstr., 51 3312b.

2 - P. Duballet, A. Godard, G. Queguiner et P. Pastour, J. Het. Chem., en cours.

3 - G. Queguiner, G. Joly, P. Pastour, C.R. Acad. Sci., 1966, 263, 307.

4 - L. Bradford, T.J. Elliot, F.M. Rowe, J. Chem. Soc., 1947, 437.

5 - H. Kaplan, J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 2654.

6 - W.V. Miller, Ber., 1890, 23, 2265.

7 - A.P. Shroff, J. Jaleel, F.M. Miller, J. Pharm. Sci., 1966, 55, 844.

8 - J. Linder, J. Sellner, E. Hofman, J. Hager, Monatsh., 1939, 72, 335.

9 - Org. Syntheses, 43, 80.

10 - L.I. Zakharkin, I.M. Khorlina, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk. 1962, 538.

11 - L.I. Zakharkin, I.M. Khorlina, Tetrahedron Lett., 1962, 619.

12 - L.I. Zakharkin, V.V. Gravilenko, D.N. Maslin, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim., 1963, 1526.

13 - L.I. Zakharkin, Tetrahedron Lett., 1963, 29, 2087.

14 - L.I. Zakharkin, I.M. Khorlina, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim., 1964, 926.

15 - L.I. Zakharkin, I.M. Khorlina, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk., 1963, 316.

16 - M. Fetizon, M. Golfier, C.R. Acad. Sci., 1968, 267, 900.

17 - J. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, B.A. Hems, A.B.A. Jansen, T. Walker, J. Chem. Soc., 1952, 1094.

18 - M. Henze, Ber., 1934, 67, 750.

19 - V.M. Rodionov, M.A. Berkengeim, J. Gen. Chem. (URSS), 1944, 14, 330.

20 - B.R. Brown, D.L. Hammick, B.H. Tewhs, J. Chem. Soc., 1951, 1145.

21 - Muvaffak Seyhan, Ber., 1952, 85, 425.

22 - Muvaffak Seyhan, Ber., 1957, 90, 1386.

23 - Muvaffak Seyhan, W.C. Farneluis, Ber., 1956, 89, 2213.

24 - W. Mathes, W. Sauermilch, Ber., 1954, 87, 1179.

25 - A. Burger, L.R. Hoklin, J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 1079.

26 - Wibaut Boer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1955, 74, 249.

27 - B.C. Mayo, Chem. Sco. Rewiews, 1973, 2 (1), 49.

28 - E.J. Corey, J.P. Schaefer, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 918.

29 - G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch, G. Koenig, Ann., 1951, 572, 1.

30 - W.L.F. Armarego, B.A. Milloy, S.C. Sharma, J. Chem. Soc. (Perkin), 1972, 20, 1.

31 - D. Kreysig, G. Kempter, H.H. Stroh, Z. Chem. (Leipzig), 1969, 9, 230.

32 - Pal Sohar, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar., 1964, 40, 317.

33 - J. Godin, A. Le Berre, Bull. Soc. Chim., 1968, 4210.

34 - A. Godard, G. Queguiner et P. Pastour, Bull. Soc. Chim., 1972, 1588.

35 - G. Queguiner et P. Pastour, Bull. Soc. Chim., 1968, 10, 4117.